

Aus der Chirurgischen Klinik der Johannes Gutenberg Universität Mainz

Adjuvante Chemotherapie der Experimentellen Kotigen Peritonitis der Ratte

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

Thomas Rudy

aus Landau

Mainz
1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik der Johannes Gutenberg
Universität Mainz

ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE DER EXPERIMENTELLEN KOTIGEN
PERITONITIS DER RATTE

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der
Johannes Gutenberg Universität Mainz dem Fachbereich
Medizin vorgelegt

von Thomas Rudy
aus Landau

Mainz, 1985

Dekan: Prof. Dr. J. Michaelis

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Rückert

2. Gutachter: Prof. Dr. P. Wendling

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.1986

Table of Contents

1.	Introduction	1
2.	General Information	2
2.1.	Background and Purpose	2
2.2.	Scope and Limitations	3
2.3.	Terminology and Abbreviations	4
2.4.	References	5
3.	Methodology	6
3.1.	Research Design	6
3.2.	Data Collection	7
3.3.	Data Analysis	8
3.4.	Statistical Methods	9
3.5.	Validity and Reliability	10
3.6.	Ethical Considerations	11
3.7.	Limitations	12
3.8.	Conclusion	13
4.	Results	14
4.1.	Demographic Characteristics	14
4.2.	Psychological Variables	15
4.3.	Physiological Variables	16
4.4.	Behavioral Variables	17
4.5.	Environmental Variables	18
4.6.	Summary of Findings	19
5.	Discussion	20
5.1.	Interpretation of Results	20
5.2.	Implications for Practice	21
5.3.	Limitations and Future Research	22
5.4.	Conclusion	23
6.	References	24
7.	Appendices	25
7.1.	Appendix A: Questionnaire	25
7.2.	Appendix B: Interview Schedule	26
7.3.	Appendix C: Data Collection Form	27
7.4.	Appendix D: Statistical Analysis	28
7.5.	Appendix E: Ethical Approval	29
7.6.	Appendix F: Glossary	30
7.7.	Appendix G: Bibliography	31
7.8.	Appendix H: Index	32
7.9.	Appendix I: Acknowledgments	33
7.10.	Appendix J: Declaration of Interest	34
7.11.	Appendix K: Funding Statement	35
7.12.	Appendix L: Conflict of Interest Statement	36
7.13.	Appendix M: Author Biographies	37
7.14.	Appendix N: Contact Information	38
7.15.	Appendix O: Declaration of Confidentiality	39
7.16.	Appendix P: Declaration of No Harm	40
7.17.	Appendix Q: Declaration of No Benefit	41
7.18.	Appendix R: Declaration of No Research	42
7.19.	Appendix S: Declaration of No Publication	43
7.20.	Appendix T: Declaration of No Distribution	44
7.21.	Appendix U: Declaration of No Archiving	45
7.22.	Appendix V: Declaration of No Access	46
7.23.	Appendix W: Declaration of No Use	47
7.24.	Appendix X: Declaration of No Sharing	48
7.25.	Appendix Y: Declaration of No Transfer	49
7.26.	Appendix Z: Declaration of No Destruction	50
7.27.	Appendix AA: Declaration of No Retention	51
7.28.	Appendix AB: Declaration of No Disposal	52
7.29.	Appendix AC: Declaration of No Archiving	53
7.30.	Appendix AD: Declaration of No Access	54
7.31.	Appendix AE: Declaration of No Use	55
7.32.	Appendix AF: Declaration of No Sharing	56
7.33.	Appendix AG: Declaration of No Transfer	57
7.34.	Appendix AH: Declaration of No Destruction	58
7.35.	Appendix AI: Declaration of No Retention	59
7.36.	Appendix AJ: Declaration of No Disposal	60
7.37.	Appendix AK: Declaration of No Archiving	61
7.38.	Appendix AL: Declaration of No Access	62
7.39.	Appendix AM: Declaration of No Use	63
7.40.	Appendix AN: Declaration of No Sharing	64
7.41.	Appendix AO: Declaration of No Transfer	65
7.42.	Appendix AP: Declaration of No Destruction	66
7.43.	Appendix AQ: Declaration of No Retention	67
7.44.	Appendix AR: Declaration of No Disposal	68
7.45.	Appendix AS: Declaration of No Archiving	69
7.46.	Appendix AT: Declaration of No Access	70
7.47.	Appendix AU: Declaration of No Use	71
7.48.	Appendix AV: Declaration of No Sharing	72
7.49.	Appendix AW: Declaration of No Transfer	73
7.50.	Appendix AX: Declaration of No Destruction	74
7.51.	Appendix AY: Declaration of No Retention	75
7.52.	Appendix AZ: Declaration of No Disposal	76
7.53.	Appendix BA: Declaration of No Archiving	77
7.54.	Appendix BB: Declaration of No Access	78
7.55.	Appendix BC: Declaration of No Use	79
7.56.	Appendix BD: Declaration of No Sharing	80
7.57.	Appendix BE: Declaration of No Transfer	81
7.58.	Appendix BF: Declaration of No Destruction	82
7.59.	Appendix BG: Declaration of No Retention	83
7.60.	Appendix BH: Declaration of No Disposal	84
7.61.	Appendix BI: Declaration of No Archiving	85
7.62.	Appendix BJ: Declaration of No Access	86
7.63.	Appendix BK: Declaration of No Use	87
7.64.	Appendix BL: Declaration of No Sharing	88
7.65.	Appendix BM: Declaration of No Transfer	89
7.66.	Appendix BN: Declaration of No Destruction	90
7.67.	Appendix BO: Declaration of No Retention	91
7.68.	Appendix BP: Declaration of No Disposal	92
7.69.	Appendix BQ: Declaration of No Archiving	93
7.70.	Appendix BR: Declaration of No Access	94
7.71.	Appendix BS: Declaration of No Use	95
7.72.	Appendix BT: Declaration of No Sharing	96
7.73.	Appendix BU: Declaration of No Transfer	97
7.74.	Appendix BV: Declaration of No Destruction	98
7.75.	Appendix BW: Declaration of No Retention	99
7.76.	Appendix BX: Declaration of No Disposal	100
7.77.	Appendix BY: Declaration of No Archiving	101
7.78.	Appendix BZ: Declaration of No Access	102
7.79.	Appendix CA: Declaration of No Use	103
7.80.	Appendix CB: Declaration of No Sharing	104
7.81.	Appendix CC: Declaration of No Transfer	105
7.82.	Appendix CD: Declaration of No Destruction	106
7.83.	Appendix CE: Declaration of No Retention	107
7.84.	Appendix CF: Declaration of No Disposal	108
7.85.	Appendix CG: Declaration of No Archiving	109
7.86.	Appendix CH: Declaration of No Access	110
7.87.	Appendix CI: Declaration of No Use	111
7.88.	Appendix CJ: Declaration of No Sharing	112
7.89.	Appendix CK: Declaration of No Transfer	113
7.90.	Appendix CL: Declaration of No Destruction	114
7.91.	Appendix CM: Declaration of No Retention	115
7.92.	Appendix CN: Declaration of No Disposal	116
7.93.	Appendix CO: Declaration of No Archiving	117
7.94.	Appendix CP: Declaration of No Access	118
7.95.	Appendix CQ: Declaration of No Use	119
7.96.	Appendix CR: Declaration of No Sharing	120
7.97.	Appendix CS: Declaration of No Transfer	121
7.98.	Appendix CT: Declaration of No Destruction	122
7.99.	Appendix CU: Declaration of No Retention	123
7.100.	Appendix CV: Declaration of No Disposal	124

Gewidmet Gefion

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. PERITONITIS	2
2.1. Systematik und Nosologie	2
2.2. Allgemeine Therapie	4
2.2.1. Lavage, Drainagen, Spülungen	6
2.2.2. Adjuvante Chemotherapie	9
3. MATERIAL, METHODE	14
3.1. Überblick	14
3.2. Medikamente, Dosierung	14
3.3. Versuchstiere	16
3.4. Verwendete Materialien und Geräte	16
3.5. Versuchsablauf	18
3.5.1. Vorbereitung und Operation	19
3.5.2. Durchführung der Therapie	22
3.5.3. Postoperative Befunderhebung	24
3.6. Auswertung der Befunde	25
4. ERGEBNISSE	28
4.1. Tiere ohne Darmperforation, unbehandelte und allein antibiotisch behandelte Tiere	28
4.2. Mit Immunglobulinen behandelte Tiere	34
4.2.1. Therapie mit humanem 7S Immunglobulin	35
4.2.2. Therapie mit IgM-angereicherter SEK	36
4.2.3. Therapie mit humanem 7S Immunglobulin und IgM-angereicherter SEK	38
4.3. Additiv behandelte Tiere	41
4.3.1. Therapie mit Cefoxitin und humanem 7S Immunglobulin	42
4.3.2. Therapie mit Cefoxitin und IgM-angereicherter SEK	43

4.3.3.	Therapie mit Cefoxitin, humanem 7S Immunglobulin und IgM-angereicherter SEK	45
4.4.	Keimanalyse	52
5.	DISKUSSION	55
5.1.	Methodische Diskussion	55
5.2.	Ergebnisdiskussion	63
6.	ZUSAMMENFASSUNG	70
7.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	72
8.	LITERATURVERZEICHNIS	73

1. EINLEITUNG

Die Peritonitis ist eine schwere und schwer beherrschbare Komplikation der verschiedensten Grunderkrankungen und operativer, intraperitonealer Eingriffe. Trotz aller Fortschritte der modernen Bauchchirurgie und der Intensivmedizin hat sie ihre Gefährlichkeit bis heute nicht verloren. Dies verdeutlichen folgende Zahlen aus dem Zeitraum von 1977 bis 1981. So verstarben in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz 46% aller an einer Peritonitis leidenden Patienten. Diese Zahl beinhaltet sowohl lokale als auch diffuse Peritonitiden, wovon die lokalen Entzündungen nur in 17% der Fälle letal endeten. Der größere Teil der Erkrankten litt jedoch an einer diffusen Erkrankung, die zu 68% meist infolge von Organkomplikationen tödlich verlief (74). Kommt es zu kombiniertem Organversagen, so wird sogar über ausschließlich letale Verläufe berichtet (96). Dies zeigt eindeutig, daß die bisher als allgemein gültig anerkannten Therapiemöglichkeiten keineswegs als ausreichend angesehen werden können. Zum Nutzen des Patienten, für den die Peritonitis eine lebensbedrohliche Situation darstellt, sind neue Therapiewege in der Zukunft dringlich zu untersuchen und weiterzuentwickeln. Zu diesen Therapieverfahren gehört auch die adjuvante Chemotherapie mit Substanzen verschiedenster Wirkungsweisen. Gegenstand dieser Arbeit ist deswegen die adjuvante Chemotherapie einer tierexperimentellen Peritonitis mit Immunglobulinpräparationen und deren Weiterentwicklungen.

2. PERITONITIS

2.1. SYSTEMATIK UND NOSOLOGIE

Die Peritonitis ist eine lokale oder diffuse Entzündung der die Bauchhöhle auskleidenden 1,7 bis 2 m² bedeckenden einlagigen Epithelzellschicht und ihrem dünnen bindegewebigem Füllgewebe. Die ausgeprägte diffuse Bauchfellentzündung wird jedoch unbehandelt rasch zu einer umfassenden Erkrankung des gesamten Organismus, die durch eine Endotoxinämie andere Organe oft irreversibel schädigt (96).

Bedingt wird das entzündliche Geschehen fast immer durch Bakterien, wobei im Prinzip alle Bakterienstämme potentielle Peritonitiserreger sind. Hauptsächlich kommen Keime der normalen intestinalen Flora in Betracht und meist liegen Mischinfektionen durch mehrere Bakterienarten vor. Die seltenen, primär abakteriellen Peritonitiden, verursacht durch chemische Reizung von ins cavum peritonei austretenden sterilen Flüssigkeiten wie Galle, Pankreassekret, Blut oder Urin, werden in der Regel schnell bakteriell superinfiziert, wobei die Superinfektion für den Krankheitsverlauf entscheidend ist. Das eben Gesagte impliziert, daß fast alle Peritonitiden sekundär als Folge einer Grundkrankheit bedingt sind. Die primäre Peritonitis als Folge hämatogener Erregeraussaat ins Peritoneum ist extrem selten.

Die sekundären Bauchfellentzündungen kann man sowohl nach dem Ausmaß ihrer Ausdehnung in lokale und diffuse als auch nach der Art des Exsudats in seröse, fibrinöse, purulente und hämorrhagische unterteilen. Die Einteilung nach dem gefundenen pathologischen Substrat wird erweitert durch die Mischformen der eben schon genannten Varianten. Weiterhin findet man nach Perforationen das Exsudat vermischt mit ausgetretenem Inhalt des perforierten Organs, sodaß gallige oder fäkale

Peritonitisformen vorliegen.

Wesentlich ist neben diesen eindeutig imponierenden Einteilungskriterien auch der Ursprungsort der Entzündung, der die Prognose entscheidend beeinflusst. Prinzipiell kann jedes mit dem Peritoneum in topographischer Beziehung stehende Organ zum Ausgangsort werden. Ordnet man die Organe mit ihren spezifischen Krankheitsprozessen nach der Häufigkeit, mit der sie eine Peritonitis verursachen, so ergibt sich folgende Rangfolge (nach 14):

1. die akute Appendicitis
2. das perforierte Magen- und Duodenalulcus
3. der mechanische oder paralytische Ileus
4. die postoperative Anastomoseninsuffizienz
5. die perforierende Sigmadivertikulitis
6. die akute Cholezystitis
7. die nekrotisierende Pankreatitis
8. die entzündlichen Erkrankungen des weiblichen Genitale
9. die enteritis terminalis und die colitis ulcerosa
10. die entzündlichen Erkrankungen von Nieren und Harnwegen
11. die posttraumatischen Entzündungen und
12. alle übrigen Ursachen wie Mesenterialthrombosen und -Infarkte, iatrogene Perforationen usw.

Eine weitere begriffliche Abgrenzung der sekundären Peritonitiden erfahren die postoperativen Bauchfellentzündungen, die als Komplikation einer durchgeführten Operation oder einer invasiven Diagnostik entstehen. Bei den Ursachen der postoperativen Peritonitis stehen wie oben schon erwähnt die Nahtinsuffizienz bei Anastomosen und der postoperative Ileus im Vordergrund, aber auch Nekrosen und postoperative Durchblutungsstörungen sowie eine intraoperative Keimaussaat spielen eine Rolle; letztere auch bei invasiven diagnostischen Verfahren,

wie Endoskopien und Punktionen, durch eine iatrogene Perforation eines Organs.

Bei einer solchen ätiologischen Vielfalt, den unterschiedlichen Ausdehnungen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und den unterschiedlichen Risikofaktoren der Patienten ist es schwer, definierte Studien zu erstellen bzw. verschiedene Studien zu vergleichen. Es wurden darum Versuche unternommen, die Peritonitis zu klassifizieren oder zu indexieren. Feifel (36) schlägt dazu eine Stadieneinteilung der diffusen Peritonitis vor, die jedoch mit drei Stadien sehr grob ausfällt:

Stadium I - Peritonitis ohne Organversagen

Stadium II - Funktionseinschränkung weiterer Organe bzw. manifeste Insuffizienz eines Organsystems

Stadium III - Peritonitis mit zwei oder mehr manifesten Organinsuffizienzen

Ein differenzierterer Vorschlag ist der Peritonitisindex von Linder (69), bei dem nach empirischer Erfahrung Altersgruppen, verschiedene Risikofaktoren und für Fälle mit und ohne Perforation entsprechende Eigenschaften der Bauchfellentzündung standardisiert bewertet und zum Index aufaddiert werden. Die Einbeziehung verschiedener Peritonitisformen sowie der individuellen Risikofaktoren vergrößert die Verwendbarkeit, wobei der Index statistisch gesichert mit dem Verlauf und der Letalität korrelierte, sodaß er auch prognostisch verwertbar scheint. Zur Zeit hat jedoch noch keine Klassifizierung der Schwere der Peritonitis allgemeine Verbreitung gefunden, weswegen der Wert und die Vergleichbarkeit aller Studien begrenzt bleiben.

2.2. ALLGEMEINE THERAPIE

Die wichtigste Therapiemaßnahme bei einer Bauchfellentzündung ist die frühzeitige operative Sanierung der In-

fektionsquelle. Das kausale Vorgehen richtet sich dabei nach der die Infektion verursachenden Grunderkrankung. Nach erfolgter Fokussanierung ist als zweites eine gründliche Reinigung des Bauchraums indiziert, bei der alles infektiöse und entzündliche Material entfernt wird. Diese beiden Behandlungsmaßnahmen sind schon seit 1929, als Kirschner (62) die Grundlagen der Peritonitisbehandlung zusammenfaßte, unumstritten gültig, wogegen sich bei der Frage nach einer trockenen oder nassen Reinigung der Bauchhöhle immer noch die Meinungen scheiden. Alle weiteren Maßnahmen wie Drainagen, Spülungen, "offene" Peritonitisbehandlung und Lavagen des cavum peritonei mit Antibiotika und Antiseptika befinden sich zur Zeit noch in der Diskussion und werden im folgenden unter 2.2.1. dargestellt.

Parallel zur chirurgischen Intervention läuft die intensivmedizinische Behandlung der Infektion, sowie die des resultierenden Schockgeschehens. Seit der Einführung der Antibiotika ist ihre systemische Verabreichung selbstverständlich. Sie richtet sich zunächst breit und ungezielt gegen die zu erwartenden Erreger und nach erfolgter Erreger- und Resistenzbestimmung gezielt gegen das gefundene Erregerspektrum. Die katabole Stoffwechsellage erfordert eine hochkalorische parenterale Ernährung, die im Rahmen einer bilanzierten Infusionstherapie zur Vermeidung oder Behandlung eines Volumenmangelschockes erfolgt und auch der Aufrechterhaltung des Säuren-, Basen- und Elektrolythaushaltes Rechnung trägt. Die lebenswichtigen Funktionen von Herz, Kreislauf, Niere und Lunge werden kontrolliert, unterstützt und wenn nötig, wiederhergestellt. Ein besonderes Augenmerk gilt der immer drohenden Darmparalyse. Schmerzbekämpfung, Heparinisierung und die Prophylaxe eines Stressulcus sind zu gewährleisten. Weitere adjuvante Therapiewege deren Relevanz noch diskutiert wird, werden unter 2.2.2. erwähnt.

2.2.1. LAVAGE, DRAINAGE, SPÜLUNGEN

Intraoperative Lavage, Drainagen und postoperative kontinuierliche Spülungen sind häufig angewandte Behandlungsmaßnahmen über deren Stellenwert jedoch noch keine Einigkeit besteht. So fand auch J.L. Hunt (56) in einer prospektiven, randomisierten Studie keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Mortalität sowie Septikämie- und Abszesshäufigkeit, wenn die Reinigung des Situs bei generalisierter Peritonitis durch trockenes Austupfen, durch intraoperative Waschung oder durch intra- und postoperative Spülung erfolgte.

Ein Kernpunkt der Diskussion ist dabei die Frage, ob eine Reinigung der Peritonealhöhle von Exsudat, Bakterien und Endotoxinen durch Waschen oder Spülen durchgeführt werden soll. Dieses Problem stellt sich primär bei der intraoperativen Reinigung des eröffneten Situs. Bei lokalisierten Peritonitiden wird schon lange das "trockene" Vorgehen empfohlen (62), um eine Keimausbreitung in nicht entzündete Kompartimente - das Hauptargument gegen die Spülung - zu vermeiden. Bei der diffusen eitrigen oder gar kotigen Entzündung wird dagegen die Lavage favorisiert (10,20): Über die Menge der dazu zu verwendenden Spüllösung und deren Zusammensetzung besteht keine einheitliche Meinung. So finden neben isotonischen Ringerlösungen ohne Therapeutika (10,20) verschiedene Antibiotika (85,105) und deren Kombinationen (76,104) als auch Antiseptika, wie beispielsweise Polyvinylpyrrolidon (99,108,109) und Taurolin (13,70,71,115) Verwendung. Nach Fokussanierung, Peritonealtoilette und gründlicher Reinigung stellt sich die Frage nach dem Einbringen von Drainagen, die nach Verschluss der Bauchhöhle den Abfluß von infektiösem Material und Exsudat ermöglichen und eine Blutung oder Nahtinsuffizienz frühzeitig erkennen lassen. Die Drainage bringt jedoch vor allem bei längerem Ver-

bleiben die Gefahr mit sich, Gewebe zu arrodieren, aszendierende Infektionen zu verursachen und bei Verstopfung oder der meist schnell erfolgenden Abkapselung den wahren Befund zu verschleiern. Die Entscheidung zur Drainage und deren Platzierung hängt letztendlich wie alle Therapiemaßnahmen vom operativen Befund ab. So wird bei lokalen Prozessen eine Abszessdrainage durchgeführt, die die Obliteration dieses Kompartiments verhindert. Bei diffusen Peritonitiden wird dagegen über meist mehrere Drains - zum Teil mittels Spülungen - erneutes entzündliches Exsudat samt Bakterien und Endotoxinen aus den "Bassins collecteurs" (2) der Bauchhöhle nach außen gebracht.

Erfolgt eine postoperative Spülung der Peritonealhöhle über Drainagen, so sind die Diskrepanzen unter den Chirurgen noch größer als bei intraoperativen Lavagen oder Drainagen. Es wird dabei nicht allein das Für und Wider erwogen, sondern auch die Art der Durchführung. Zum einen kann die Spülung nach dem "Ebbe - Flut - Prinzip" (85,104,115) oder kontinuierlich (10) erfolgen, wobei oft beträchtliche Mengen Spülflüssigkeit verwendet werden. Ebenso sind Art und Anordnung der Drainagen von Autor zu Autor verschieden. Als Spüllösungen werden isotonische und zur Vermeidung peritonealer Flüssigkeitsresorption hyperosmolare (10) benutzt, denen oft Antibiotika (103) oder Desinfizienzien (108,109) zugesetzt werden. Daß die geschlossene, postoperative Spülung trotz der von J.A. Hunt (55) und Mc Kenna (76) in prospektiv, randomisierten Studien postulierten Vorteile noch nicht allgemein angewandt wird, liegt außer an den genannten Nachteilen der Drainagen vor allem an folgenden Tatsachen: so kommt es durch die starke Verklebungstendenz des Peritoneums zu Spülstraßen von Drain zu Drain, wobei bald nicht mehr die gesamte Bauchhöhle von der Spülflüssigkeit erreicht wird; desweiteren ist die Flüssigkeitsbilanzie-

rung schwierig, weil sich Resorption und Retention von Spülflüssigkeit ebenso wenig vermeiden lassen, wie der Verlust körpereigener Eiweiße. Nach Eßer (33) kommt es darüber hinaus bei der Spül drainagenbehandlung bei guter Beherrschung der Peritonitis zu einem Anstieg der Liegedauer und Mortalität durch eine Zunahme von Wundinfektionen und anderen Komplikationen. Eine Variation, die den Nachteilen der Spülung über Drainagen Rechnung trägt, ist die gespülte Drainage Aeberhards (2), bei der weniger die Bauchhöhle als vielmehr der Drain selbst gespült wird, um ihn länger durchgängig zu halten.

Bei Anwendung strenger Indikationen verschließen einige Kliniken in schweren Fällen diffuser, eitriger oder stercoraler Peritonitiden die Bauchhöhle nicht, sondern decken lediglich zur Vermeidung eines Darmprolapses das Darmkonvolut mit Polyuretanfolie (16,42,54), Gaze (72, 103), einer Wellendrainage (60) oder einer Pallisade aus Drainrohren (43,82) ab, ohne die Wundränder zu adaptieren. Dieses Vorgehen vermindert die lymphatische Resorption von keim- und endotoxinhaltigem Exsudat durch den Sog des Zwerchfells und erlaubt dessen Abfluß nach außen. Alle 48 Stunden, individuell auch früher oder später stattfindende sogenannte programmierte Revisionen wie sie Charleux (16), Hollender (54), Kern (60) und Pichlmayr (43,82) durchführen, ermöglichen die rasche Diagnose persistierender septischer Herde, welche bei intensivmedizinisch betreuten Patienten oft lange verborgen bleiben können. In Fällen wiederaufflammender oder persistierender Entzündung ist jedoch die Relaparotomie, die wegen "psychologischer Barrieren" (60) häufig verspätet erfolgt, die alleinige, meist lebensrettende Therapie, da diese second - look - Operationen eine wiederholte Lavage, die Beurteilung von Infektionssituation und Anastomosen sowie das Lösen von Verklebungen

und Verwachsungen ermöglichen. Die Peritonitisbehandlung durch Offenlassen des Abdomens wird von Klinik zu Klinik modifiziert angewandt, was neben den kleinen Fallzahlen die Beurteilung erschwert. Zudem werden die Möglichkeiten dieses Verfahrens durch den großen pflegerischen Aufwand begrenzt, sodaß es ohnehin nur wenigen großen Zentren vorbehalten bleiben wird.

2.2.2. ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE

Die adjuvante Chemotherapie beinhaltet alle medikamentösen Behandlungsmaßnahmen, die die chirurgische Therapie unterstützen und ergänzen. In diesem Zusammenhang sind nochmals die Antibiotika zu erwähnen. Die adjuvante Pharmakotherapie umfaßt aber alle Substanzen, die eingesetzt werden müssen, um den vielfältigen Folgen der Peritonitis zu begegnen. In diesem Abschnitt sollen ausschließlich die Chemotherapeutika der konservativen Peritonitistherapie von Interesse sein, deren Erfolg noch umstritten ist, da ausreichende gesicherte Erkenntnisse fehlen.

Häufig angewandt werden Glucocorticoide, die bei frühzeitiger Anwendung das septische Schockgeschehen günstig beeinflussen sollen. Die angegebenen Dosierungen schwanken dabei von 100 Milligramm bis zu zwölf Gramm pro Tag über einen Zeitraum von zwei bis sieben Tagen. Der die endokrinologischen Funktionen überschreitende Wirkmechanismus der Nebennierenrindenhormone ist komplex und in letzter Konsequenz noch unklar. Beim Schock besteht ihre Wirkung in der Verringerung des peripheren Widerstandes durch Vasodilatation, die auf einer Erhöhung der Sensibilität der Gefäßwände für die vasoaktive Wirkung von Katecholaminen beruhen soll. Weiterhin soll es nach Erve (32) zu einer verminderten Freisetzung biogener Amine durch Reduzierung von Mastzell- und Thrombozytenlyse kommen. Die Glucocorticoide interferieren darüberhinaus mit

der Prostaglandinsynthese und haben antiphlogistische Eigenschaften durch antiproliferative, antiexsudative und immunsuppressive Komponenten. Diese Hemmung der mesenchymalen Reaktion relativiert allerdings den therapeutischen Nutzen bei einer Peritonitis.

Bei Proteinasehemmern wird ebenfalls eine positive Einflußnahme in die Pathophysiologie des septischen Schocks diskutiert. Sie greifen in die Gerinnung und Fibrinolyse ein, hemmen die Freisetzung von Kininen, wirken auf Makrophagen und beeinträchtigen die peritoneale Resorption proteingebundener Substanzen. Im Modell wurde gezeigt, daß die Resorption proteingebundener Antibiotika vermindert wird (25); eine praktische Relevanz wird jedoch in der verzögerten Resorption eiweißgebundener Toxine zu suchen sein. In die routinemäßige Peritonitistherapie haben die Proteinasehemmer bislang keinen Eingang gefunden.

Zunehmend häufiger werden auch Immunglobulinpräparationen für die Behandlung schwerer septisch-toxischer Zustände eingesetzt. Diese Therapeutika haben den Vorteil, nicht in vielfältiger Weise in den Stoffwechsel einzugreifen, sondern gezielt gegen das schädigende Agens gerichtet zu sein. Sie unterstützen das sowohl quantitativ als auch in seiner Reaktionszeit überforderte Immunsystem, das durch das Operations- und Narkosetrauma zusätzlich beeinträchtigt scheint (17,88). So beschrieben Alieff (3), Duschwald (19) und Gierhake (39) postoperativ verminderte Immunglobulinspiegel, die eine Substitution erfordern, welche eine schnelle Normalisierung ermöglicht (19). Die Wirkung natürlicher Gammaglobuline beruht

1. auf der Neutralisation von Toxinen oder zellulären Enzymen und Produkten
2. auf der direkten bakteriziden, lytischen Wirkung zusammen mit Komplement
3. auf der Blockierung infektiöser Eigenschaften

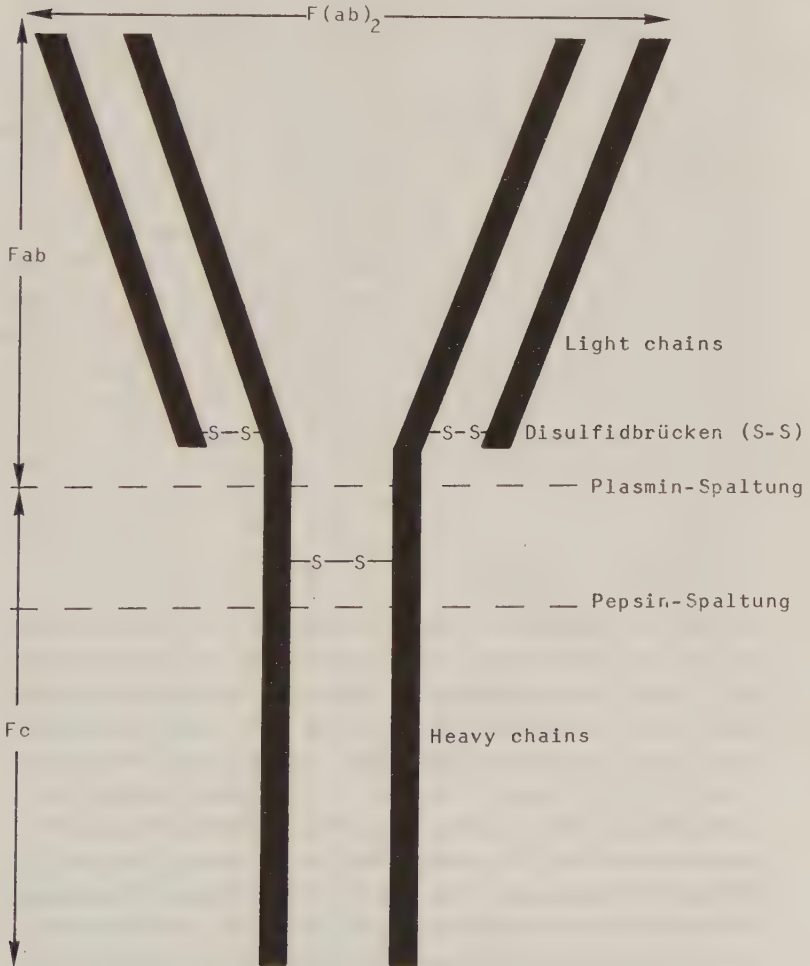
von Bakterien und Viren

4. auf der Agglutination von Mikroorganismen, die dadurch leichter phagozytiert werden können und
5. auf der Opsonisierung von Mikroorganismen

Diese Wirkungen entfalten die einzelnen Immunglobuline jedoch nur gegen ein einziges für sie spezifisches Antigen. Ein Immunglobulinkonzentrat sollte folglich alle in einem gegebenen Fall erforderlichen protektiven Antikörper in wirksamer Menge und biologisch vollwertiger Form enthalten. Weiterhin müssen die Gammaglobuline rasch am Ort des Geschehens verfügbar, also i.v. applizierbar sein. Diese Forderungen erfüllen die erhältlichen Präparate nur zum Teil. Zwar werden die meisten Immunglobulinpräparationen aus gepooltem Serum vieler Spender hergestellt und decken ein breites Spektrum auftretender Antigene ab, jedoch müssen die Immunglobuline denaturiert werden, um ihre Komplexbildung, die vor allem bei immuninsuffizienten Patienten zu anaphylaktoiden Reaktionen führt, zu vermeiden. Darüberhinaus sind nicht alle Immunglobulin-klassen in ihrem physiologischen Verhältnis zueinander enthalten; die Präparate bestehen fast ausschließlich aus der IgG-Fraktion. Das älteste i.v. applizierbare Präparat ist seit 1962 verfügbar und entsteht durch Pepsinspaltung von IgG-Molekülen in antikörperbindende $F(ab)_2$ und Fc-Bruchstücke. Die antikörperbindenden 5S-Bruchstücke haben nur eine kurze Halbwertszeit von zirka zwei Tagen; sie zeichnen sich durch hohe Gewebegängigkeit aus und gelangen sogar in die Zellen (93,112). Die Fähigkeit, das Komplementsystem über den klassischen Weg zu aktivieren, sowie die Möglichkeit zur Fixierung auf Zellmembranen sind nicht mehr vorhanden. Seit 1969 ist ein plasmin-behandeltes IgG erhältlich. Es liegen in diesem Präparat zwei Drittel des IgG gespalten in zwei antikörperbindende Fab-Bruchstücke und das Fc-Bruchstück vor. Das

restliche Drittel ist unversehrt und hat eine normale Halbwertszeit. Bei den beiden vorgenannten i.v. applizierbaren Immunglobulinpräparationen wurde unter in vitro Bedingungen eine Hemmung der Opsonisierung beschrieben (29). Durch Modifikation der IgG-Moleküle mit Betapropiolakton werden die 7S-Moleküle bei normaler Halbwertszeit erhalten, jedoch verlieren die Fc-Strukturen die Fähigkeit zur klassischen Komplementaktivierung (6). Diese bleibt bei den neuesten Präparaten, die durch eine Behandlung mit schwacher Säure oder durch eine Kälte-Äthanol-Polyäthylenglykol-Behandlung gewonnen werden, erhalten, sodaß bei ihnen zu über 90% monomere, native IgG-Moleküle vorliegen (78).

Abbildung 1: Vereinfachtes Schema eines 7S Immunglobulinmoleküls



3. MATERIAL, METHODE

3.1. ÜBERBLICK

Um zu therapierende Peritonitiden zu erhalten, wurde ein einfaches Tiermodell verwendet, bei dem durch eine Eröffnung des Kolons eine massive fäkulente Peritonitis erzeugt wird. Diese experimentell provozierten Peritonitiden wurden in ihrem Verlauf therapiert und ihre klinischen Parameter überwacht. Die Applikation der Therapeutika erfolgte einmal täglich als intraperitoneale Injektion. Bei der circadianen Überwachung wurden Rektaltemperatur, Aktivität, abdominaler Druckschmerz und Überlebenszeit der Tiere erfaßt. Die postmortale Präparation der Tiere ermöglichte eine visuelle Begutachtung des Situs sowie die Präparation der Lungen zur Bestimmung des Lungengewichts. Desweiteren wurden die Gewichtsabnahme ermittelt und das entzündliche Exsudat mikrobiologisch untersucht. Die Gesamtheit dieser Daten charakterisiert den Verlauf der Peritonitis und ermöglicht eine Beurteilung des Therapieerfolges.

3.2. MEDIKAMENTE, DOSIERUNG

Zu der im folgenden näher bezeichneten Therapie wurde die IgG Immunglobulinpräparation Immunglobulin 7S human i.v.^R der Firma Armour Pharma und die Serumeiweißkonserve IgM angereichert human 5% des gleichen Herstellers benützt. Die IgM-angereicherte SEK wurde später unter dem Warennamen IgM plus vertrieben, wir verwendeten jedoch ausschließlich die noch als SEK IgM angereichert human 5% etikettierte Spezialität, deren Bezeichnung auch im folgenden Verwendung findet. Als Antibiotikum stand die Cefoxitin Präparation Mefoxitin der Firma MSD Sharp & Dohme zur Verfügung. Desweiteren wurde die isotone Kochsalzlösung der Firma Fresenius zur Verdünnung des Antibiotikums und zum Volumenausgleich der intraperitonealen

Injektion benötigt. Nembutal^R (Pentobarbital) des Herstellers Abott diente als Narkotikum.

Die Immunglobulinpräparate wurden hoch dosiert, sodaß die zum Rattengewicht in Bezug gesetzten Immunglobulin-gaben über der empfohlenen Dosierung beim Menschen lagen. Die therapeutischen Dosen beim Menschen sollten nach Angaben des Herstellers in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsbildes 0,5 bis 2,0 Milliliter Immunglobulin 7S human i.v.^R pro Kilogramm Körpergewicht betragen, was einer Gabe von 25 bis 100 Milligramm IgG pro Kilogramm Körpergewicht entspricht. Die Ratten der nur mit IgG behandelten Gruppen erhielten täglich 100 Milligramm IgG, entsprechend zwei Milliliter Immunglobulin 7S human i.v.^R, also über 500 mg IgG pro Kilogramm Körpergewicht.

Die Dosierung der IgM angereicherten Serumweiß-konserve lehnte sich an die IgG-Dosierung an. Es wurde eine Menge SEK IgM angereichert verwendet, die äquivalent 100 Milligramm IgG enthielt. Diese IgG-Gabe war mit einer Applikation von zwölf Milligramm IgM verbunden. Diese Immunglobulinmenge befand sich bei der verwendeten SEK IgM angereichert in 5,3 Milliliter Volumen.

Im Gegensatz zur hohen Dosierung der Immunglobuline war die Dosierung des Antibiotikums niedrig, um durch seine bakterio-statische und bakterizide Potenz den Effekt der Immunglobuline nicht zu verdecken. Ausgehend von einer mittleren Dosierung von drei mal zwei Gramm/die, gleich sechs Gramm Cefoxitin pro Tag für einen 70 Kilogramm schweren Menschen, wurde diese Menge halbiert und zum Rattengewicht in Beziehung gesetzt. Es resultierte eine Tagesdosis von 7,5 Milligramm für eine zirka 175 Gramm schwere Ratte. Löst man ein Gramm Cefoxitin in 100 Milliliter Aqua ad injectabilia, so ergibt sich ein Volumen von 0,75 Milliliter, das die entsprechende Dosis enthält.

Die Therapiegaben erfolgten intraperitoneal. Die in den verschiedenen Therapiegruppen unterschiedlich großen Volumina der zu injizierenden Präparate wurden dem maximalen Volumen von 8,05 Milliliter der mit zwei Milliliter IgG, 5,3 Milliliter IgM angereicherter SEK und 0,75 Milliliter Cefoxitin additiv behandelten Gruppe angeglichen. Alle Injektionslösungen wurden zu diesem Zweck mit isotoner Kochsalzlösung bis zum Volumen von 8,05 Milliliter aufgefüllt, um in allen Gruppen eine standardisierte Volumenbelastung der Ratten zu gewährleisten.

3.3 VERSUCHSTIERE

Als Versuchstiere dienten ausschließlich männliche Lewis-Inzuchtratten. Es wurden junge Tiere mit einem Gewicht von 160 bis 180 Gramm verwendet. Nur wenige Tiere, die zwei Wochen bis zum Versuchsbeginn im Tierstall blieben, erreichten ein Gewicht bis zu 230 Gramm. Die Ratten wurden in Gruppen von vier bis fünf Tieren pro Käfig gehalten. Diese Tiergruppen blieben während der gesamten prä- und postoperativen Verweildauer konstant. Die benutzten Kunststoffschalenkäfige hatten eine Größe von 43 auf 27 Zentimeter. Die Käfige waren trocken ausgestreut. Das Streumaterial wurde täglich erneuert, um eine trockene Haltung, die für eine gute Wundheilung der Laparotomie Voraussetzung ist, zu gewährleisten. Die Tiere erhielten eine Standarddiät aus einem pelletierten, pathogenfreien Fertigfutter der Marke Altromin und Wasser aus der Saugflasche ad libitum.

3.4. VERWENDETE MATERIALIEN UND GERÄTE

Bei der Durchführung des bereits skizzierten Versuchsablaufs wurde präoperativ das alkoholische Hautdesinfiziens Freka^RDerm von Fresenius benutzt. Beim operativen Vorgehen und bei der Präparation verwendeten wir ein Instrumentarium bestehend aus einer kleinen Schere, einer ana-

tomischen und einer chirurgischen Pinzette und einem Nadelhalter. Um ein permanentes Arbeiten zu ermöglichen, waren drei solcher Instrumentensätze vorhanden. Die Desinfektion des Instrumentariums erfolgte über zehn Minuten in 10%iger Gigasept-Lösung. Nach Abschluß der operativen Arbeiten verweilten die Instrumente in dem genannten Desinfektionsmittel auf Aldehydbasis, was nach Angaben des Herstellers (Sülke & Mayr) ab einer Verweildauer von vier Stunden einer Kaltsterilisation entspricht. Als Zugang zur Bauchhöhle diente eine Braunnüle^R V von 1,2 Millimeter Durchmesser (Firma Braun), die mit dem entsprechenden Mandrin verschlossen wurde. 3-0er geflochtenes Mersilene^R der Firma Ethicon und 5/0er Lyofil^R Catgut von Pfrimmer, beide mit öhrloser Nadel, fanden als Nahtmaterialien Verwendung. Die Wunde wurde mit einem atmungsaktiven, antiseptischen Nobecutan-spray-Sprühverband von Astra Chemicals bedeckt. Eine 150 Watt Philips Infrarotlampe verhinderte postoperativ die Auskühlung der Tiere. Die Injektionen erfolgten mit 10 ml-Einmalspritzen durch den bestehenden Zugang oder unter Verwendung von Kanülen von 0,5 Millimeter Durchmesser (Nr.18) der Firma Braun. Zur Injektion des Narkotikums und zum Abmessen kleinerer Volumina wurden 1ml-Spritzen mit Hundertsteileinteilung gebraucht. Als mikrobiologisches Transportmedium für aspiriertes oder mit dem sterilen Watteträger aufgenommenes Exsudat dienten Port-A-Cul^R-Röhrchen von BBL Microbiology Systems Becton Dickson. Zum Wiegen der Ratten war eine analog anzeigende Neigungslaufgewichtswaage Typ 1781 der Firma Bizerba vorhanden. Die Lungengewichte wurden mit einer Digitalwaage Typ 2642 der Firma Sartorius bestimmt. Die Temperaturmessungen der Versuchstiere erfolgten mit einer Temperatursonde eines digitalen Bosch Elektrothermometers.

3.5. VERSUCHSABLAUF

Die wahllos in Gruppen von vier bis fünf Tieren auf die Käfige verteilten Ratten wurden zuerst für eine mindestens zweitägige Eingewöhnungszeit im Tierstall belassen. Zur Laparotomie wurde das Versuchstier aus dem Käfig genommen, auf der Neigungslaufgewichtswaage gewogen, anschließend entsprechend narkotisiert und in narkotisiertem Zustand markiert. Durch Losentscheid wurde jetzt die Therapieform festgelegt. Nach Erreichen einer tiefen Toleranz wurde die operative Darmperforation vorgenommen. Darauf folgte eine 60 bis 90-minütige Aufwachphase, nach der die nun operierten Tiere eines Käfigs wieder in ihren Ausgangskäfig gesetzt wurden. Vier Stunden nach der Kolonperforation erfolgte der erste Versuch, entzündliches Exsudat zur mikrobiologischen Untersuchung zu gewinnen und danach die erste Gabe der Therapeutika. Nach weiteren vier Stunden, also acht Stunden nach dem operativen Eingriff, wurde die erste Kontrolle der klinischen Parameter vorgenommen, die sich nun alle acht Stunden wiederholte. Die Therapeutika wurden im folgenden einmal am Tag gegeben und zwar 24, 48 und 72 Stunden nach der Kolonperforation. Bei einem Operationszeitpunkt um zirka 16 Uhr fanden demnach die Exsudatentnahme und die erste Therapiegabe um zirka 20 Uhr statt. Die circadiane Überwachung der Tiere war dementsprechend auf 24, 8 und 16 Uhr festgelegt. Mit der 16-Uhr-Kontrolle war jeweils die Therapie verbunden. Die Versuchsdauer war bei überlebenden Tieren auf vier Tage begrenzt. Wurde bei den Kontrollen ein verstorbenes Tier gefunden, schloß sich jeweils die Präparation an. Die 96 Stunden überlebenden Tiere wurden durch eine intraperitoneal gegebene, letale Dosis des Narkotikums getötet und entsprechend präpariert und befundet.

3.5.1. VORBEREITUNG UND OPERATION

Während der Eingewöhnungszeit konnten sich die zufällig gruppierten Ratten in die Käfiggemeinschaft sowie in ihre neue Umgebung einfinden. Durch diese Eingewöhnungszeit sollten transportbedingte Einflüsse sowie Einflüsse einer nicht standardisierten Ernährung ausgeschlossen werden. Die Ratten erhielten in dieser Zeit bis zum Versuchsbeginn pelletiertes Rattenfutter in beliebiger Menge, um eine bei allen Tieren vergleichbare Darmfüllung zu erhalten.

Bei Versuchsbeginn wurde das jeweilige Tier zuerst gewogen und bekam dann eine seinem Gewicht entsprechende Nembutal-dosis intraperitoneal injiziert. Nach Boltz (12) wurden, um eine tiefe Toleranz zu erreichen, vier bis fünf Milligramm Pentobarbital pro 100 Gramm Rattengewicht verwendet. Dies entspricht etwa 0,07 bis 0,09 Milliliter Nembutal^R pro 100 Gramm Tiergewicht. Die entsprechende Menge wurde auf einer in Hundertstel graduierten 1ml-Spritze, die mit einer 18er Kanüle versehen war, aufgezogen. Zur Injektion wurde das Tier mit der linken Hand beim Schwanz gefaßt und auf eine Unterlage gesetzt, mit der rechten Hand im Genick gepackt und das Fell straff gerafft, sodaß das Tier keine Bewegungsmöglichkeit mehr besaß. Die derart gefaßte Ratte wurde mit der Bauchseite nach oben gehalten, und eine zweite Person konnte einen der Hinterläufe abspreizen. Jetzt konnte ohne Schwierigkeiten mit der Kanüle oberhalb des Ligamentum Pouparti in Richtung Sternum flach eingegangen werden und die Injektion erfolgen.

Für die fünf bis 15-minütige Einschlafphase kam das Versuchstier in einen streufreien Einzelkäfig. Nach Erreichen einer leichten Toleranz wurde die Ratte entsprechend ihrer laufenden Nummer markiert. Die Markierung erfolgte durch einen Vierfarbencode, der durch kräftige Faserschreiberstriche an der Schwanzwurzel aufgetragen wurde. Das Tier wurde nun in Rückenlage auf dem mit einem Tuch abgedeckten

Operationstisch fixiert. Anschließend wurde die Bauchdecke mit Freka^RDerm-Spray desinfiziert. Jetzt erfolgte die Überprüfung der ausreichenden Narkosetiefe für die bevorstehende Eröffnung des Bauchraums. Zur Kontrolle der Schmerzfreiheit wurde eine Hinterpfote zwischen Daumen und Zeigefinger gefaßt und stark gedrückt. Wurde dieser Schmerzreiz nicht von dem dazugehörigen Reflex des Hinterlaufes beantwortet, war eine tiefe Toleranz erreicht. Die Laparotomie konnte nun während der 30 bis 60-minütigen Toleranzdauer durchgeführt werden.

Bei dieser Operation waren aseptische Bedingungen gewährleistet. Der Operateur trug sterile Einmalhandschuhe. Aus der sterilen inneren Verpackung der Handschuhe wurde ein Loch ausgeschnitten und das so vorbereitete Papier als Lochtuch verwendet. Dieses haftete sicher auf dem von der Desinfektion feuchten Fell.

Im derart abgedeckten Operationsfeld wurde mit einem drei bis vier Zentimeter langen Medianschnitt begonnen. Dazu wurde kranial des Penisansatzes mit der chirurgischen Pinzette die Haut angehoben und mit der spitzen Schere in der Medianlinie eröffnet. Der Medianlinie folgend wurde die Haut auf einer Länge von drei bis vier Zentimeter mit der Schere durchtrennt. Die jetzt sichtbare Muskulatur wurde samt Fascien und parietalem Peritoneum in gleicher Weise vom Musculus pyramidalis an streng der Linea alba folgend für zirka drei Zentimeter nach kranial gespalten. Im offenliegenden Bauchraum wurde mit der anatomischen Pinzette das Zökum aufgesucht und vorsichtig so weit aus der Bauchhöhle gezogen, bis wenige Zentimeter des Kolons sichtbar waren. Im proximalen Kolon, zirka ein Zentimeter aboral des Zökums, wurde auf der dem Mesenterialansatz gegenüberliegenden Seite in einem möglichst gefäßarmen Bereich eine Längsinzision von 1cm Länge gesetzt. Diese Koloninzision blieb unverschlossen. Direkt unter

der Koloninzision liegende Skyballa wurden entnommen. Der Darm wurde daraufhin in die Bauchhöhle reponiert. Bei behutsamem operativen Vorgehen in der beschriebenen Weise blieben stärkere Blutungen aus, sodaß keine Maßnahmen zur Blutstillung nötig waren.

Eine Kunststoffverweilkanüle wurde an ihrer Spitze in einem Bereich von zirka zwei Zentimetern mit einem Einmalskalpell dreifach fenestriert. Sie wurde dann links paramedian, kranial des Ligamentum Pouparti durch die Haut und etwas versetzt durch die Muskulatur gestochen und die scharfe Innenkanüle entfernt. Unter Sicht im noch offenen Abdomen wurde die Spitze der Verweilkanüle bis ins linke Subphrenium vorgeschoben. Der Ansatz der Kanüle lag damit zwischen den beiden Hinterläufen des Tieres und wurde mit einem Mandrin verschlossen.

Peritoneum, Muskulatur und Fascien wurden nun einschichtig mit einer fortlaufenden, übergeworfenen Naht aus atraumatischem Catgut der Stärke 5/0 verschlossen. Der Hautverschluß erfolgte mit atraumatischem 3-0 starkem Mersilene-faden durch Einzelknopfnähte. Die Verweilkanüle wurde ebenfalls mit Mersilene^R in ihrer Position fixiert. Die Operationswunde wurde mit Nobecutanspray abgedeckt.

Das vom Operationstisch gelöste Tier kam in einen streufreien Aufwachkäfig, um ein Verkleben des Wundsprays mit dem Streumaterial und vor allem eine Aspiration desselben zu vermeiden. Der Aufwachkäfig wurde aus 30 Zentimeter Entfernung seitlich von einer Rotlampe bestrahlt und somit aufgeheizt, um ein Auskühlen der Tiere zu vermeiden und die Nachschlafzeit durch die Erwärmung der Tiere zu verkürzen (12). Die Nachschlafzeit betrug 60 bis 90 Minuten; danach konnte die Ratte in den Ausgangskäfig zurückgebracht werden, in dem sich die gleichen, jetzt operierten Tiere wie in der Vorbereitungszeit befanden.

3.5.2. DURCHFÜHRUNG DER THERAPIE

Die Gesamtheit der Versuchstiere wurde in neun Tiergruppen von je 15 Tieren unterteilt.

Von diesen neun Gruppen erhielt die Gruppe I keine Koloninzision bei sonst gleichem operativem Vorgehen und wurde mit einer dem Therapievolumen gleichen Menge isotonischer Kochsalzlösung behandelt. Der zweiten Gruppe wurde nach der üblichen Eröffnung des Kolons die gleiche Placebotherapie appliziert. Die dritte Gruppe wurde allein mit Antibiotikum behandelt. Die Ergebnisse dieser drei erstgenannten Gruppen bildeten den Rahmen für die folgenden Therapieversuche. So sollte die Gruppe mit unversehrtem Kolon die Einflüsse des gesamten Procedere auf das nicht an einer Peritonitis leidende, also in dieser Hinsicht gesunde Tier zeigen und den Bezugswert im Normalbereich ergeben. Die nur mit isotoner Kochsalzlösung therapierte Gruppe stellte den zweiten Bezugswert der unbehandelten Peritonitis. Die nur mit Antibiotikum therapierte Gruppe sollte den Anteil des Antibiotikums am Therapieerfolg aufzeigen.

Die noch verbleibenden sechs Therapiegruppen teilten sich in zwei gleich große Obergruppen. Die eine Obergruppe erhielt eine alleinige Immuntherapie, während die andere additiv mit einem Antibiotikum und Immunglobulinen behandelt wurde. In beiden Obergruppen hat jeweils eine Gruppe nur das IgG-Präparat erhalten, jeweils eine weitere Gruppe bekam nur die IgM-angereicherte SEK verabreicht und bei einer dritten kamen jeweils additiv beide Immunpräparationen zur Anwendung.

Die Therapiegruppe, zu der ein Tier gehören sollte, wurde "at random" durch das Los bestimmt. Dazu war für jedes der 135 Tiere ein Los mit einer Therapievorschrift vorhanden, das schon vor der Operation gezogen wurde, um einer unterbleibenden Koloninzision der einen Versuchsgruppe Rechnung zu tragen. Es wurde einmal täglich

Tabelle 1: Tabellarische Übersicht über die Therapiegruppen

I	isotone Elektrolytlösung <u>keine Colotomie</u>
II	isotone Elektrolytlösung
III	Cefoxitin
ERSTE OBERGRUPPE	
IV	7S Immunglobulin
V	IgM angereicherte SEK
VI	7S Immunglobulin + IgM angereicherte SEK
ZWEITE OBERGRUPPE	
VII	7S Immunglobulin + Cefoxitin
VIII	IgM angereicherte SEK + Cefoxitin
IX	7S Immunglobulin + IgM angereicherte SEK + Cefoxitin

therapiert. Die erste Applikation schloß sich vier Stunden nach der Koloninzision an die erste Exsudatentnahme an. Die zweite Gabe fand 20 Stunden später, also 24 Stunden nach der Darmperforation statt. Die Injektionen wiederholten sich nun für weitere zwei Tage im vierundzwanzigstündigen Abstand.

3.5.3. POSTOPERATIVE BEFUNDERHEBUNG

Die Erhebung von Befunden begann vier Stunden nach der Koloninzision mit dem Versuch, durch die während der Operation gelegte Verweilkanüle entzündliches Exsudat zur Keimbestimmung zu gewinnen. Zu diesem Zweck ließ man die Ratten in eine enge Pappröhre von der Länge der Tiere kriechen und faßte sie am herausragenden Schwanz. Aus dem zwischen den Hinterläufen des Tieres am Ende der Pappröhre herausschauenden Ansatzstück wurde der Mandrin entfernt und auf spontan austretendes Exsudat gewartet. Dieses ließ man auf einen sterilen Watteträger tropfen, der in das bereitstehende Transportmedium gebracht wurde. Trat spontan kein Exsudat aus der Verweilkanüle aus, so wurde diese mit einem Milliliter isotoner Kochsalzlösung angespült und erneut auf austretendes Exsudat gewartet. Blieb dies auch jetzt aus, wurde versucht Exsudat mit einer Spritze zu aspirieren.

Acht Stunden nach der Darmperforation wurden die Ratten wieder aus dem Käfig genommen. Es wurde mit der Temperatursonde die Rektaltemperatur bestimmt und die Druckschmerzhaftigkeit des Abdomens sowie die Aktivität der Tiere beurteilt. Bei letzterem wurde die Reaktion der am Schwanz gefaßten Tiere auf ein leichtes Beklopfen des Abdomens und der Wunde geprüft. Diese subjektive Befunderhebung unterschied nur zwischen den Ausprägungen druckschmerzhaft/nicht druckschmerzhaft und zwischen unauffällig/somnolent. Während der gesamten Versuchsdauer wurden diese Merkmale bei allen Tieren nur von einem Untersucher befundet. Diese Kontrollen wiederholten sich drei mal pro

Tag für die Zeit des gesamten Versuchs. Durch die circadianen achtstündlichen Inspektionen wurde gleichzeitig die Überlebenszeit engmaschig überwacht.

Wurde ein Tier verendet gefunden, so wurde es zuerst gewogen und dann präpariert. Zur Präparation wurde die Operationswunde wieder eröffnet und bis zum Sternum verlängert. Aus dem offenen Abdomen wurde, wenn bereits die Entnahme einer ersten Probe gelungen war, mit einem sterilen Watteträger ein zweiter Keimabstrich entnommen. Die Stelle der Koloninzision wurde aufgesucht und in Augenschein genommen. Die Bauchhöhle wurde nach Art und Menge des Exsudats, nach Verwachsungen und Verklebungen, nach dem Zustand des Darms sowie nach sonstigen pathologischen Befunden beurteilt. Daraufhin wurde das Zwerchfell vom Rippenbogen abgesetzt und damit der Brustraum eröffnet. Das Sternum wurde mit einem kräftigen Scherenschlag gespalten und gespreizt. Es folgte nun die Präparation der beiden Lungen. Die entnommenen Lungen wurden in einem kleinen Plastikbeutel zur Präzisionswaage gebracht und dort gewogen, um über das Gewicht Rückschlüsse auf peritonitis-schockbedingte Organveränderungen zu ermöglichen.

Der Teil der Ratten, der die viertägige Versuchsdauer überlebte, wurde durch eine intraperitoneale Injektion von 0,5 Milliliter Nembutal^R abgetötet und dann wie alle anderen Ratten in der oben beschriebenen Weise präpariert und befundet.

Für jedes Tier wurde ein schematisiertes Versuchsprotokoll geführt. Auf diesem Erhebungsbogen wurden alle Befunde nebst Operationszeitpunkt und Therapieform festgehalten.

3.6. AUSWERTUNG DER BEFUNDE

Auf den Erhebungsbögen wurde der Quotient Lungengewicht/Körpergewicht nach Staub (102) errechnet. Als Körpergewicht wurde der Gewichtswert der zweiten Wägung, also das Totgewicht zugrundegelegt. Dieser Quotient wurde zur bes-

seren Veranschaulichung mit dem Faktor 100 multipliziert, um das Lungengewicht in Körpergewichtsprozenten auszudrücken.

Die Differenz von Körpergewicht am Versuchsbeginn und Totgewicht ergab den Gewichtsverlust des Tieres im Verlauf des Versuchs. Die Gewichtsabnahme wird im folgenden in Prozent vom Ausgangskörpergewicht angegeben.

In den einzelnen Therapiegruppen wurde die Anzahl der letalen Verläufe ausgezählt und zur Gruppengröße in Beziehung gesetzt. Die Relation zwischen Überlebenszeiten und Anzahl überlebender Tiere zeigt sich in den erstellten Absterbekurven, deren Verlauf durch die Letalitätshäufigkeit sowie die mittlere Überlebenszeit der jeweiligen Gruppe charakterisiert ist.

In jeder Therapiegruppe wurden die verstorbenen und die überlebenden Tiere getrennt behandelt und die statistischen Größen aus den relativen Lungengewichten getrennt bestimmt. Nur bei den 96 Stunden überlebenden Ratten wurde die Gewichtsabnahme als Auswertungskriterium verwendet, weil nur bei diesen Tieren die Gewichtsabnahme in einem gleichen Zeitintervall und die Wägung in einem gleichen Abstand zur acht Gramm schweren letzten Therapiegabe erfolgte. Anhand der erhobenen klinischen Parameter, des Keimbefundes und des Präparationsprotokolls wurde bei den die Versuchsdauer überlebenden Ratten überprüft, ob sie eine Peritonitis entwickelt hatten oder ob eine Deckung des Kolonlängsschnitts ohne ersichtliche Entzündungsresiduen erfolgt war und somit die Entstehung einer diffusen Bauchfellentzündung bezweifelt werden mußte. Die Befunde der Keimabstriche wurden zur Bestimmung des die Peritonitis verursachenden Keimspektrums herangezogen. Eine Resistenzprüfung gegenüber Cefoxitin wurde durchgeführt.

Die verschieden therapierten Tiergruppen, sowie die drei Vergleichsgruppen wurden in einer statistischen Ana-

lyse verglichen. Sie umfaßte Untersuchungen der einzelnen Kollektive über die Verteilungsparameter: Mittelwert, Standardabweichung und Maximumbereich. Die statistische Auswertung schloß einen Vergleich der Lungengewichtsmittel mit dem t-Test nach Student sowie einen Vergleich der mittleren Überlebenszeit mit dem Wilcoxon-Test mit ein.

4. ERGEBNISSE

4.1. TIERE OHNE DARMPERFORATION, UNBEHANDELTE UND ALLEIN ANTI-BIOTISCH BEHANDELTE TIERE

Von den Versuchstieren der ersten Gruppe, bei denen während der Laparotomie keine Koloninzision erfolgte, verstarb keines während der 96-stündigen Versuchsdauer, so daß die Letalität dieser Gruppe Null ist. Die relativen Lungengewichte lagen zwischen 0,456% und 0,651% des jeweiligen Tiergewichts. Das mittlere relative Lungengewicht dieser Tiergruppe lag bei 0,556% des Totgewichts, bei einer Standardabweichung von $s = 0,056$.

Tabelle 2: Überlebenszeiten, Lungengewichte und Gewichtsveränderungen der Tiergruppe I ohne Kolonperforation (Überlebenszeit in Stunden, Gewichte in Körpergewichtsprozenten)

Tiernr.	Überlebenszeit	Lungengewicht	Gewichtsabnahme
22	96	0,456	2,6
29	96	0,542	25
39	96	0,509	17,5
47	96	0,848	2,6
48	96	0,619	0
71	96	0,598	0
74	96	0,651	10,3
106	96	0,59	0
107	96	0,531	3,3
108	96	0,5	5,7
117	96	0,587	11,8
136	96	0,547	0
148	96	0,569	0
150	96	0,525	0
153	96	0,626	+6,3

Deutliche Gewichtsabnahmen zeigten zwei Ratten und zwar Nummer 29 und 39. Bei der Präparation fand sich in der

Bauchhöhle von Tier 29 der Darm dilatiert sowie älteres geronnenes Blut zwischen den geblähten Darmschlingen. Ratte 39 hatte ein dilatiertes Zökum und leichte Verwachsungen des Dünndarms. Die bei den Tieren 106, 108, 148 und 150 angelegten Keimkulturen blieben steril. Nummer 106 und 108 hatten jedoch fibrinöse Verklebungen im Oberbauch und im Subphrenium.

Die Tiere der zweiten Versuchsgruppe, bei denen nach erfolgter Darmeröffnung nur die Lösungsmittel der üblichen Medikamente verabreicht wurden, verstarben in zehn von 14 Fällen vor dem Ende der viertägigen Versuchszeit. Tier Nr. 77 kam nicht in die Wertung, da es unmittelbar postoperativ - wohl eher an Narkosefolgen - verstarb. Dies ergibt eine Letalität von 71,4%. Die Absterbekurve (Abbildung 2) verläuft in den ersten 24 Stunden steil. Die Gruppe insgesamt überlebte den Eingriff im Mittel nur 42 Stunden ($s = 36,7$).

Die Lungengewichte der verendeten Tiere lagen zwischen 0,581% und 1,191% des Totgewichts; das arithmetische Mittel beträgt 0,874% bei einer Standardabweichung von $s = 0,178$. Die Lungengewichte der vier die Versuchsperiode überlebenden Ratten lagen zwischen 0,451% und 0,6% mit einem Mittelwert von 0,543% ($s = 0,067$).

Die Ratten 36, 75, 134 und 137 überlebten 96 Stunden. Tier 75 hatte während dieser Zeit blutig tingierte Tränenflüssigkeit, die sich in Rändern um die Augen niederschlug. Es zeigte subfebrile Temperaturen und nahm deutlich an Gewicht ab. Bei der Präparation fanden sich multiple Leberabszesse. Bei Tier 134 konnten, ebenso wie bei 137, im während der Präparation gewonnenen Abstrich, *E. coli* und *Pr. mirabilis*-Keime nachgewiesen werden. Starke Verwachsungen in der Peritonealhöhle sowie entzündliches Exsudat kamen bei der Präparation von Tier 137 zum Vorschein. Diese Ratte zeigte auch die Schleimhautblutungen

der Konjunktiven, die die blutgefärbten Sekretränder um die Augen verursachten. Bei Tier 36 wurden keine auf eine Erkrankung hindeutenden Befunde erhoben.

Tabelle 3: Überlebenszeiten, Lungengewichte und Gewichtsveränderungen der nur isotonische NaCl-Lösung erhaltenden Gruppe II
(Überlebenszeit in Stunden, Gewichte in Körpergewichtsprozenten)

Tiernr.	Überlebenszeit	Lungengewicht	Gewichtsabnahme
21	32	1,191	
36	96	0,585	15,4
40	16	0,916	
52	16	0,733	
61	16	0,786	
69	8	0,829	
75	96	0,6	16,6
77	0	0,691	
88	32	0,991	
98	16	0,752	
105	40	0,581	
118	16	1,066	
119	8	0,89	
134	96	0,534	8,6
137	96	0,451	14,6

Die dritte Versuchsgruppe erhielt nur eine niedrig dosierte antibiotische Therapie. In diesem Kollektiv kam es während des 96 Stunden dauernden Versuchs zu elf letalen Verläufen. Die Sterbehäufigkeit liegt somit bei 11/15 gleich 73,3%. Die mittlere Überlebenszeit der gesamten Gruppe liegt bei 49 Stunden ($s = 35,5$).

Bei den verstorbenen Tieren wurden relative Lungengewichte zwischen 0,738% und 0,929% des Körpergewichts gemessen. Diese mittelten sich zu einem Wert von 0,818% mit einer

Standardabweichung von $s = 0,069$. Zwischen 0,491% und 0,583% lagen die relativen Lungengewichte der die Versuchsdauer überlebenden Tiere. Das Mittel betrug hier 0,553%, die Standardabweichung $s = 0,042$.

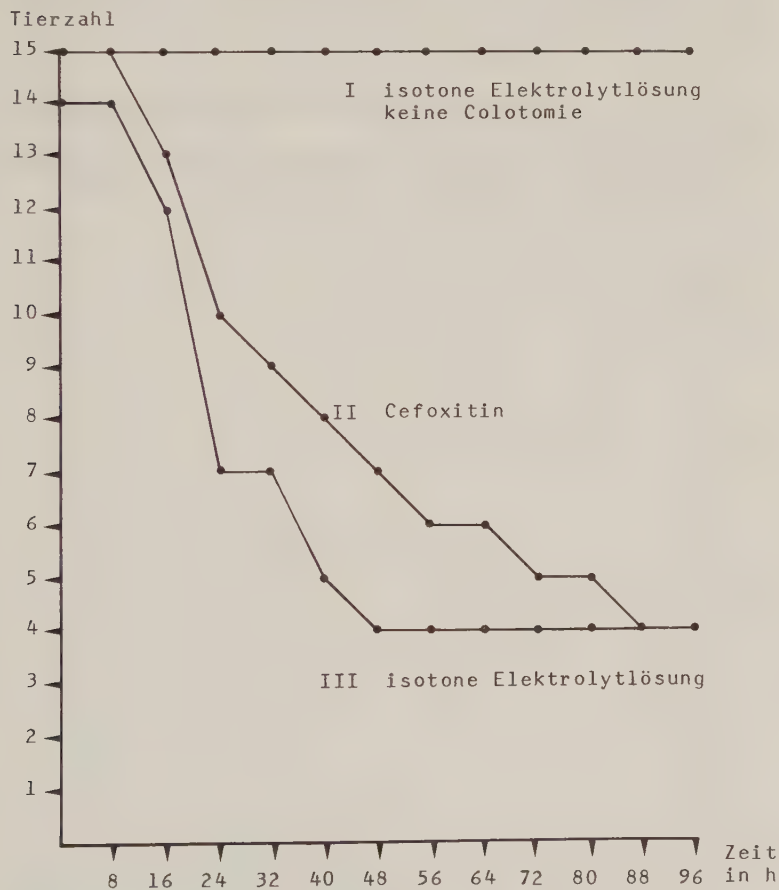
*Tabelle 4: Überlebenszeiten, Lungengewichte und Gewichtsveränderungen der allein antibiotisch behandelten Tiergruppe III
(Überlebenszeit in Stunden, Gewichte in Körpergewichtsprozenten)*

Tiernr.	Überlebenszeit	Lungengewicht	Gewichtsabnahme
24	80	0,738	
37	48	0,815	
42	8	0,742	
51	96	0,491	2,9
57	32	0,85	
63	64	0,853	
70	16	0,79	
80	16	0,772	
100	8	0,927	
109	16	0,929	
120	96	0,566	15,8
125	40	0,77	
133	96	0,573	6,2
138	24	0,88	
141	96	0,583	12,8

In der dritten Versuchsgruppe wiesen die 96 Stunden überlebenden Ratten 120, 133 und 141 Befunde auf, die auf ein entzündliches Geschehen hindeuten. So war Tier 120 im Versuchsablauf sowohl durch passives, somnolentes Verhalten auffällig als auch durch die Diapedeseblutungen im Bereich der Konjunktiven, die auch hier die schon beschriebenen Augenringe verursachten. Aus der Peritonealhöhle des präparierten Tieres wurden *Pr. mirabilis*, *Str. faecalis* und *E. coli*-Keime angezüchtet. Tier 133 wies trotz klinisch un-

auffälligem Verlauf eine massive Keimbesiedlung mit *Ent. cloacae*, *Pr. mirabilis* und *Str. faecalis* auf. Zahlreiche Somnolenzbefunde, Druckschmerzhaftigkeit und durchfällige Stühle kennzeichneten das postoperative Verhalten von Ratte 141, bei deren Präparation eine Stenosierung im Bereich der Koloninzision sichtbar wurde. Beim 51. Versuchstier wurden weder klinisch noch durch Präparation pathologische Befunde erhoben.

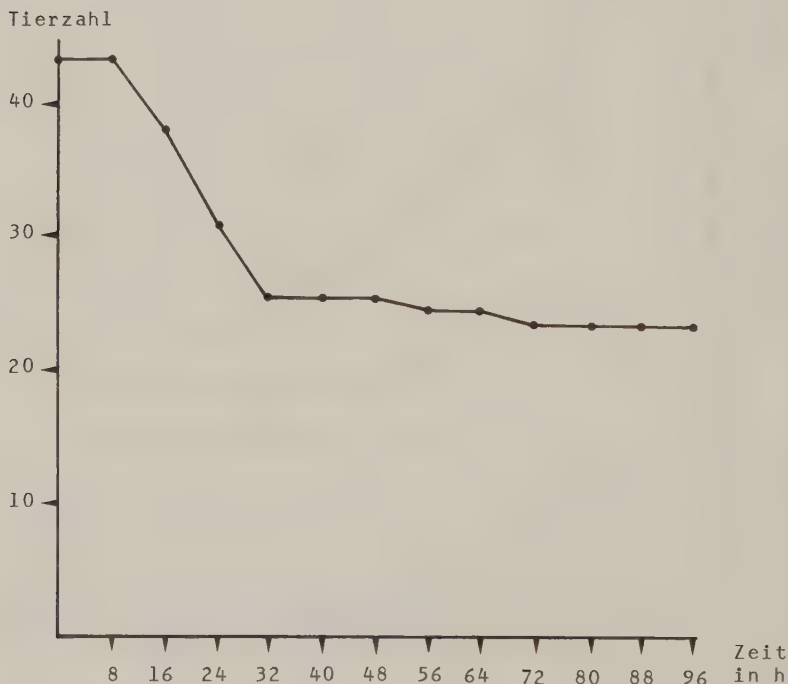
Abbildung 2: Absterbekurven der Tiergruppe ohne Darmperforation, der nur mit Lösungsmittel und der allein antibiotisch behandelten Tiergruppe
(Anzahl der zum jeweiligen Versuchszeitpunkt noch überlebenden Tiere in Abhängigkeit von der Zeit in Stunden)



4.2. MIT IMMUNGLOBULINEN BEHANDELTE TIERE

43 Ratten wurden ausschließlich mit Immunglobulinpräparationen behandelt. Davon starben 20 während 96 Stunden. Dies entspricht einer Letalität von 46,5%. Die postoperative Überlebenszeit dieser Obergruppe betrug im Mittel 61 Stunden ($s = 39,2$).

*Abbildung 3: Absterbekurve der nur mit Immunglobulinen behandelten Tiere
(Anzahl der zum jeweiligen Versuchszeitpunkt noch überlebenden Tiere in Abhängigkeit von der Zeit in Stunden)*



Die Lungengewichte der verstorbenen Tiere streuten zwischen 0,503% und 0,848% um das Mittel von 0,698% ($s = 0,098$). Die die Versuchsdauer überlebenden Ratten hatten Lungengewichte von 0,412% bis 0,688%. Der Mittelwert war 0,568%, bei einer Standardabweichung von $s = 0,059$. Die 43 Versuchstiere wurden nach den jeweiligen Therapiegruppen getrennt weiter untersucht.

2.1. THERAPIE MIT HUMANEM 7S IMMUNGLOBULIN

Von der Tiergruppe, die Immunglobulin 7S human i.v.^R intraperitoneal verabreicht bekam, starben sechs von 14 Tieren (42,9%). Die Ratten dieser Gruppe überlebten im Mittel 67 Stunden ($s = 36,6$), wobei die Absterbekurve initial steil abfällt, sich dann aber kaum noch ändert (Abbildung 4). Ihre relativen Lungengewichte schwankten zwischen 0,506% und 0,848% des Totgewichts. Das arithmetische Mittel betrug 0,693%, die Standardabweichung 0,135. Die überlebenden Tiere hatten ein mittleres Lungengewicht von 0,584% ($s = 0,037$), das minimale lag bei 0,506%, das maximale bei 0,619%.

Von den acht überlebenden Tieren wurden nur bei Tier 43 und 159 keine, auf eine stattfindende Peritonitis hindeutenden Befunde erhoben. Bei Versuchstier 56 dagegen war die Koloninzision nicht sicher gedeckt, und verklebte Darmschlingen umschlossen in die Peritonealhöhle ausgetretene Ingesta. Es fand sich viel eitrig-seröses Exsudat; das Tier war desöfteren somnolent und hatte eine niedrige Rektaltemperatur. Tier 81 zeigte blutig tingierten Tränenfluß, und Tier 84 hatte einen positiven Keimnachweis bei der Präparation. Bei der 110. Ratte verschloß sich die Koloninzision nicht vollständig; das cavum peritonei war von starken fibrinösen Verklebungen und eitrig-fäkulentem Exsudat erfüllt. Das Tier wechselte von subfebrilen zu erniedrigten Temperaturen. Es war wiederholt somnolent bis komatös und verlor stark an Gewicht. Im Exsudat wurden Pr. mirabilis

und E. coli nachgewiesen. Tier 121 zeigte starke blutige Tränenringe um die Augen, verlor stark an Gewicht und war wiederholt somnolent. Nachgewiesene Keime waren Pr. mirabilis und E. coli. Ein positiver Keimnachweis liegt auch für Tier 129 vor. Tier Nr. 23 verstarb so rasch, daß Narkosefolgen als Todesursache wahrscheinlich sind und wurde deshalb wie Ratte Nr. 44 aus der nächsten Gruppe nicht gewertet.

Tabelle 5: Überlebenszeiten, Lungengewichte und Gewichtsveränderungen der mit humanem 7S Immunglobulin behandelten Tiergruppe IV

(Überlebenszeit in Stunden, Gewichte in Körpergewichtsprozenten)

Tiernr.	Überlebenszeit	Lungengewicht	Gewichtsabnahme
23	0	0,537	
26	24	0,684	
43	96	0,557	+2,9
54	64	0,797	
56	96	0,539	16,3
81	96	0,619	8,6
84	96	0,618	10,8
95	24	0,833	
110	96	0,612	15,4
116	16	0,506	
121	96	0,594	20,5
129	96	0,604	12,9
151	24	0,848	
157	16	0,645	
159	96	0,526	5,4

4.2.2. THERAPIE MIT IgM-ANGEREICHERTER SEK

Die Sterbehäufigkeit dieser Gruppe betrug sieben von 14 Tieren, also 50%. Die Gruppe insgesamt überlebte im Mittel 55 Stunden ($s = 43,0$). Die Abbildung 4 zeigt bei dieser Gruppe anfangs einen steilen Kurvenverlauf.

Die Gewichtsquotienten der postmortal entnommenen Lungen lagen zwischen 0,503% und 0,832% des Gewichts der verendeten Tiere. Als Mittel ergaben sich 0,675% ($s = 0,1$). Zwischen 0,508% und 0,688% variierten die Werte für die den Versuch überlebenden Tiere. Das arithmetische Mittel betrug hier 0,596% ($s = 0,063$).

Tabelle 6: Überlebenszeiten, Lungengewichte und Gewichtsveränderungen der mit IgM-angereicherter SEK behandelten Tiergruppe V
(Überlebenszeit in Stunden, Gewichte in Körpergewichtsprozenten)

Tiernr.	Überlebenszeit	Lungengewicht	Gewichtsabnahme
25	24	0,67	
27	96	0,586	0
44	0	0,735	
55	96	0,607	3,2
65	96	0,688	2,9
68	8	0,503	
72	96	0,614	5,4
79	96	0,642	0
99	16	0,832	
115	8	0,718	
128	96	0,525	0
130	96	0,508	+2,9
132	24	0,719	
139	8	0,638	
140	8	0,585	

Die Versuchsprotokolle machen bei vier der sieben überlebenden Ratten dieser Gruppe eine stattfindende Peritonitis wahrscheinlich. So wurden bei der Ratte Nr. 27 im Abstrich aus dem cavum peritonei *Pr. mirabilis* und *E. coli*-Keime angezüchtet. Tier 55 zeigte eine blutig tingierte Dacryorrhoe ebenso wie Tier 128, bei dem darüberhinaus noch *Pr. mirabilis* und *E. coli* gefunden wurden. *Pr. mirabilis* wuchs

auch in der Kultur von Ratte 130, die im Versuchsablauf ein auffallend druckschmerzhaftes Abdomen hatte. Keine im Sinne einer Peritonitis zu deutenden Befunde wurden bei den verbleibenden Tieren 65, 72 und 79 erhoben.

4.2.3. THERAPIE MIT HUMANEM 7S IMMUNGLOBULIN UND IgM-ANGEREICHERTER SEK

In der additiv mit beiden Immunglobulinpräparaten behandelten Gruppe lag die Letalität bei 46,7%, d.h. sieben von 15 Tieren überlebten die Versuchszeit nicht. Die mittlere Überlebensdauer dieses Kollektivs betrug zirka 61 Stunden ($s = 39,9$). Die Absterbekurve verläuft in den ersten 32 Stunden steil. Die Lungengewichte der Verstorbenen lagen zwischen 0,61% und 0,778% des Körpergewichts. Mittelwert war 0,741% bei $s = 0,057$. Die Lungengewichte der übrigen Ratten streuten von 0,412% bis 0,615% um den Wert 0,53% mit einer Standardabweichung von $s = 0,063$.

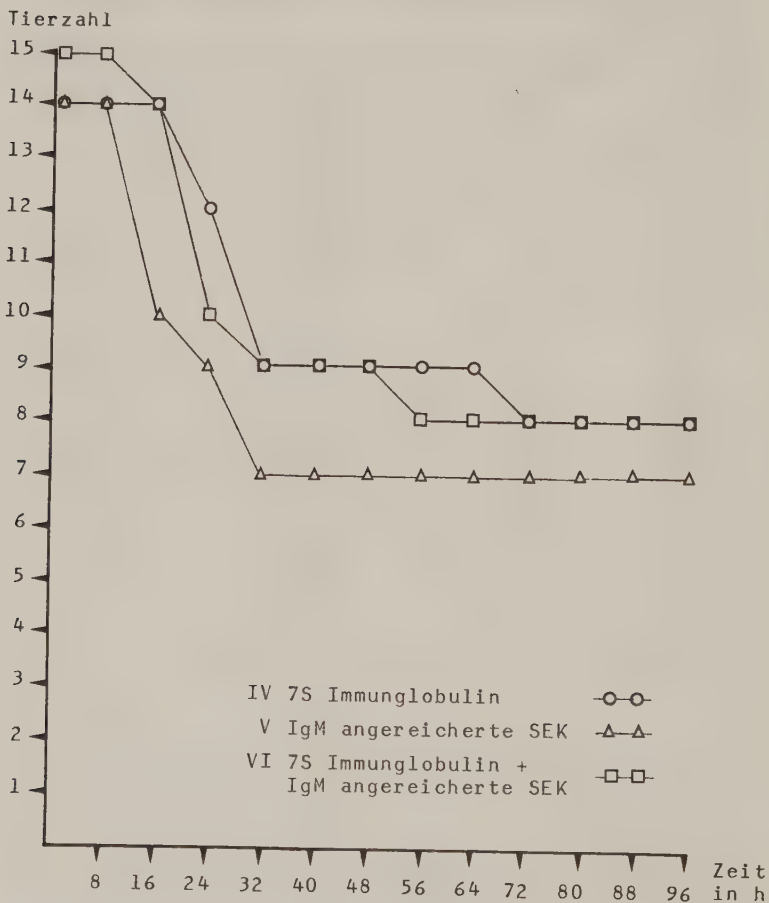
Alle acht überlebenden Tiere zeigten Anzeichen einer Bauchfellentzündung. So kamen bei Tier 38 durch die Präparation starke Adhärenzen zum Vorschein. Der mikrobiologische Befund ergab eine Besiedlung der Bauchhöhle mit *Str. faecalis* und aeroben apathogenen Sporenbildnern. Ratte 58 hatte blutig tingierte Ringe um die Augen. Nr. 82 war wiederholt somnolent und hatte erniedrigte Temperaturwerte. Die Präparation zeigte Adhärenzen der Darmschlingen, die Kotpartikel vom übrigen Bauchraum abgrenzten. *Pr. mirabilis* konnte nachgewiesen werden. Versuchstier 87 wies die charakteristischen Augenringe und starke Verwachsungen des Darmkonvoluts auf. Ratte 102 hatte ein druckschmerzhaftes Abdomen, in dem *E. coli*, *Staph. aureus*, *Pr. mirabilis* und *Str. faecalis* nachgewiesen wurden. Permanente Druckschmerzhaftigkeit zeigte Tier 124. Die Bauchhöhle von Nr. 143 war voller fibrinöser Verklebungen, die Darmschlingen waren verwachsen und isolierten ausgetretene Ingesta. Es fand sich eine beträchtliche Menge halb geronnenen Blu-

tes im cavum peritonei. Versuchstier 164 hatte einen positiven Keimnachweis.

Tabelle 7: Überlebenszeiten, Lungengewichte und Gewichtsveränderungen der mit IgM-angereicherter SEK und humanem 7S Immunglobulin behandelten Tiergruppe VI (Überlebenszeit in Stunden, Gewichte in Körpergewichtsprozenten)

Tiernr.	Überlebenszeit	Lungengewicht	Gewichtsabnahme
36	96	0,615	5,7
41	16	0,726	
53	16	0,7	
58	96	0,553	5
82	96	0,584	11,4
87	96	0,557	7,9
90	16	0,755	
92	8	0,753	
102	96	0,53	5,7
112	48	0,673	
124	96	0,516	0
143	96	0,412	10,9
146	24	0,61	
161	16	0,778	
164	96	0,474	2,6

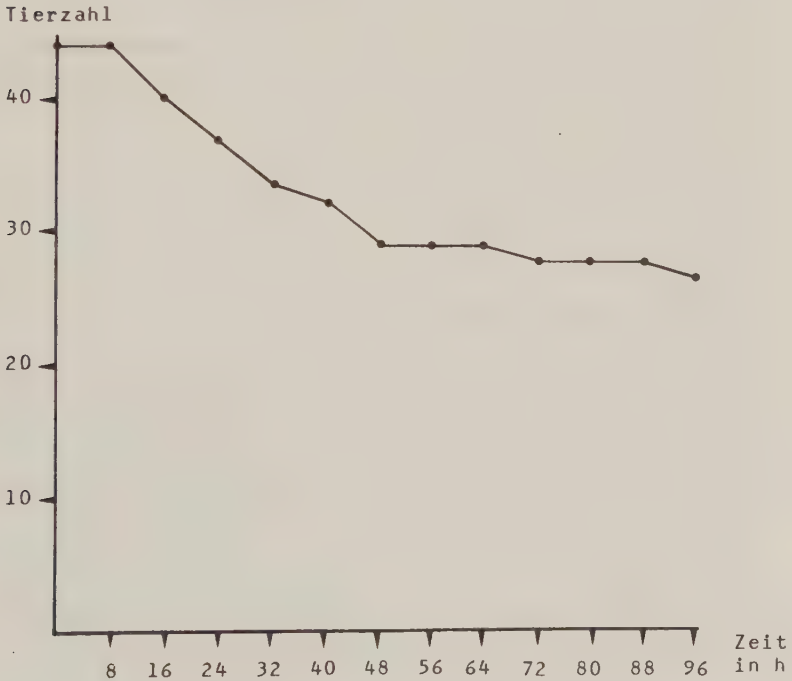
Abbildung 4: Absterbekurven der drei nur mit Immunglobulinen behandelten Tiergruppen
(Anzahl der zum jeweiligen Versuchszeitpunkt noch überlebenden Tiere in Abhängigkeit von der Zeit in Stunden)



4.3. ADDITIV THERAPIERTE TIERE

Die additiv mit Cefoxitin und Immunglobulinpräparaten behandelten Tiere verstarben in 17 von 44 Fällen binnen vier Tagen. Dies entspricht einer Letalitätssrate von 38,6%. Diese Obergruppe hatte eine mittlere postoperative Überlebenszeit von 70 Stunden ($s = 35,6$).

Abbildung 5: Absterbekurve der additiv mit Cefoxitin und Immunglobulinpräparationen behandelten Tiere (Anzahl der zum jeweiligen Versuchszeitpunkt noch überlebenden Tiere in Abhängigkeit von der Zeit in Stunden)



Ihre relativen Lungengewichte lagen zwischen 0,503% und 1,179%. Das arithmetische Mittel beträgt 0,731% ($s = 0,153$). Das mittlere relative Lungengewicht der Überlebenden Tiere liegt bei 0,546% ($s = 0,056$). Der Streubereich reicht hierbei von 0,454% bis 0,686%.

4.3.1. THERAPIE MIT CEFOXITIN UND HUMANEM 7S IMMUNGLOBULIN

In dieser Gruppe erlagen nur fünf der 15 Versuchstiere binnen 96 Stunden der Peritonitis. Die Letalität lag also bei 33,3%. Die mittlere Überlebenszeit der Versuchsgruppe betrug 74 Stunden ($s = 34,1$). Der Verlauf der Absterbekurve (Abbildung 6) war flach. Die Lungengewichte der fünf verstorbenen Ratten fanden sich zwischen 0,536% und 0,849%, bei einem Mittelwert von 0,693% und einer Standardabweichung von 0,134. Die zehn nicht Verstorbenen hatten Lungengewichtswerte zwischen 0,476% und 0,628% ihrer Totgewichte. Das Mittel beträgt hier 0,546% ($s = 0,054$).

Bei acht der zehn Überlebenden Versuchstiere dieser Versuchsgruppe wurden im Sinne einer Peritonitis zu deutende Befunde erhoben. So war Ratte Nr. 31 in der Überwachungsperiode somnolent bis komatös. Bei ihrer Autopsie fand man den Bauchraum voll schleimig-fäkulenter Ingesta, aus denen *Pr. mirabilis*, *Str. faecalis* und *Pseudomonas aeruginosa* isoliert wurden. Das gesamte Darmkonvolut war fibrinös verklebt. Die Leber enthielt multiple Abszesse. Tier 45 wies blutig tingiertes Lakrimalsekret und leicht hämorrhagisches Exsudat im Bauchraum auf. Die Präparation von Versuchstier 50 zeigte starke Adhärenzen im Unterbauch, ein maximal geblähtes Zökum und eitrig-seröses Exsudat. Positive Keimnachweise erfolgten bei den Ratten 93, 97, 127, 154 und 160, obwohl die Abdomina dieser Tiere inspektorisch unauffällig waren. Es wurden im Einzelfall bis zu vier Keimarten pro Ratte gefunden.

Tabelle 8: Überlebenszeiten, Lungengewichte und Gewichtsveränderungen der mit Cefoxitin und humanem 7S Immunglobulin behandelten Tiergruppe VII (Überlebenszeit in Stunden, Gewichte in Körpergewichtsprozenten)

Tiernr.	Überlebenszeit	Lungengewicht	Gewichtsabnahme
31	96	0,564	10,4
34	40	0,686	
45	96	0,628	6,5
50	96	0,537	13,6
67	16	0,536	
85	24	0,588	
93	96	0,591	0
97	96	0,681	2,9
101	96	0,536	5,3
111	8	0,849	
127	96	0,524	2,9
149	96	0,476	8,3
154	96	0,506	+3,1
156	64	0,804	
160	96	0,476	5,7

4.3.2. THERAPIE MIT CEFOXITIN UND IgM-ANGEREICHERTER SEK

Fünf der 14 additiv mit Antibiotikum und IgM-angereicherter SEK behandelten Ratten verstarben (35,7%). Die Tiere der gesamten Gruppe lebten nach der Koloninzision im Durchschnitt noch 75 Stunden ($s = 33,7$). Aus diesen Daten ergibt sich eine flache Absterbekurve (Abbildung 6). Auch in dieser Gruppe wurde die sehr früh verstorbene Ratte Nr. 46 aus der Wertung genommen, da sie am ehesten der Narkose erlag. Die auf das Totgewicht bezogenen Lungengewichte lagen zwischen 0,674% und 0,841%, bei einem Mittel von 0,757% und einer Standardabweichung von 0,061. Die relativen Lungengewichte der neun überlebenden Versuchstiere streuten um den Wert von 0,548%. Die Standardabweichung maß 0,054.

0,454% wurde als minimaler und 0,624% als maximaler Wert gemessen.

Tabelle 9: Überlebenszeiten, Lungengewichte und Gewichtsveränderungen der mit Cefoxitin und IgM-angereicherter SEK behandelten Tiergruppe VIII (Überlebenszeit in Stunden, Gewichte in Körpergewichtsprozenten)

Tiernr.	Überlebenszeit	Lungengewicht	Gewichtsabnahme
32	88	0,841	
35	96	0,62	23,1
46	0	0,636	
62	96	0,454	6,8
64	32	0,756	
66	96	0,624	5,7
78	96	0,572	5,3
103	96	0,512	2,9
113	96	0,565	9,1
123	16	0,674	
131	96	0,55	5,9
135	16	0,776	
142	96	0,528	13,3
152	96	0,506	0
158	32	0,738	

Wie in allen Gruppen wurde auch hier bei den überlebenden Tieren am Versuchsende überprüft, ob Krankheitszeichen vorlagen. Bei Tier 35 wurde die Koloninzision nicht oder nicht vollständig gedeckt. Es fanden sich kothaltige Verklebungen der Darmschlingen und starke Adhärenzen zur Bauchwand. *Pr. mirabilis* und *E. coli* waren nachweisbar. Das Tier erschien im Verlauf somnolent und nahm stark an Gewicht ab. Ratte 62 zeigte die von konjunktivalen Mikroblutungen herrührenden dunklen Sekretränder um die Augen und war wiederholt somnolent. Im Bauchraum imponierten stärkste fibrinöse Verklebungen und multiple Adhärenzen. Aus der Koloninzision war

viel Darminhalt in den Unterbauch ausgetreten. Es war purulent-blutiges Exsudat vorhanden. Versuchstier Nr. 66 zeigte bei der Präparation lediglich starke Verwachsungen. Bei Ratte 103 wurde aus dem Abstrich *Ent. cloacae* angezüchtet. Ebenso bei Nr. 113, die außerdem noch *Pr. mirabilis* und *Str. faecalis* aufwies und ein druckschmerzhaftes Abdomen hatte. Das gleiche Keimspektrum zeigte Tier 131. Sein Dünndarm war dilatiert und von Blut umgeben. Starke Verwachsungen und etwas blutig tingiertes Exsudat kennzeichneten den Präparationsbefund von Ratte 142, deren Keimspektrum *E. coli*, *Str. faecalis* und *Pr. mirabilis* umfaßte. Ebenfalls starke Verwachsungen hatte Tier 152. Nur bei Tier 78 wurden keine pathologischen Befunde erhoben.

4.3.3. THERAPIE MIT CEFOXITIN, HUMANEM 7S IMMUNGLOBULIN UND IgM-ANGEREICHERTER SEK

In dieser Gruppe starben sieben von 15 Tieren, dies entspricht einer Letalität von 46,7%. Die Ratten dieser Gruppe überlebten die Koloninzision im Mittel etwa 61 Stunden ($s = 39,5$). Sie hatten Lungengewichte von 0,503% bis 1,179% des Körpergewichts. Das Mittel lag bei 0,741% ($s = 0,215$). Bei den Überlebenden wurden relative Lungengewichte von 0,457% bis 0,686% gemessen. Sie streuten um den Mittelwert von 0,544% bei einer Standardabweichung von 0,068.

Die Überlebenden Tiere zeigten folgende Befunde: bei Ratte 33 war das Zökum zu riesenhafter Größe aufgebläht; die Koloninzision war nicht oder nicht vollständig gedeckt; es wurden *Pr. mirabilis* und *Str. faecalis*-Keime isoliert. Die Frage der Deckung der Koloninzision konnte auch bei Tier 49 nicht eindeutig beantwortet werden, es fand sich jedoch eine minimale Menge Ingesta im Unterbauch. Tier 114 hatte ein Hämatom in der Zökumwand. Die Koloninzision war durch einen auffallend großen Granulationsgewebepfropf verschlossen. Es wurden *E. coli* und *Ent. cloacae* angezüchtet. Bei Tier 126 wurde *Ent. cloacae* und *Str. faecalis* isoliert;

im Zökum befanden sich Blutkoagel, die auf eine Einblutung hindeuteten. Von blutig tingiertem Tränensekret umringte Augen zeigte Tier 144, aus dessen Peritonealhöhle *Str. faecalis* kultiviert wurde. Bei den Tieren 73, 96 und 147 wurden keine pathologischen Befunde erhoben.

Tabelle 10: Überlebenszeiten, Lungengewichte und Gewichtsveränderungen der mit Cefoxitin, humanem 7S Immunglobulin und IgM-angereicherter SEK behandelten Tiergruppe IX (Überlebenszeit in Stunden, Gewichte in Körpergewichtsprozenten)

Tiernr.	Überlebenszeit	Lungengewicht	Gewichtsabnahme
28	8	0,503	
33	96	0,506	8,1
49	96	0,547	8,6
59	8	0,706	
73	96	0,686	14,7
86	40	1,179	
91	40	0,587	
96	96	0,561	10,8
104	24	0,797	
114	96	0,522	10
126	96	0,572	6,5
144	96	0,457	9,8
145	8	0,724	
147	96	0,497	6,2
155	24	0,694	

Abbildung 6: Absterbekurven der drei additiv mit Cefoxitin und Immunglobulinpräparationen behandelten Tiergruppen (Anzahl der zum jeweiligen Versuchszeitpunkt noch überlebenden Tiere in Abhängigkeit von der Zeit in Stunden)

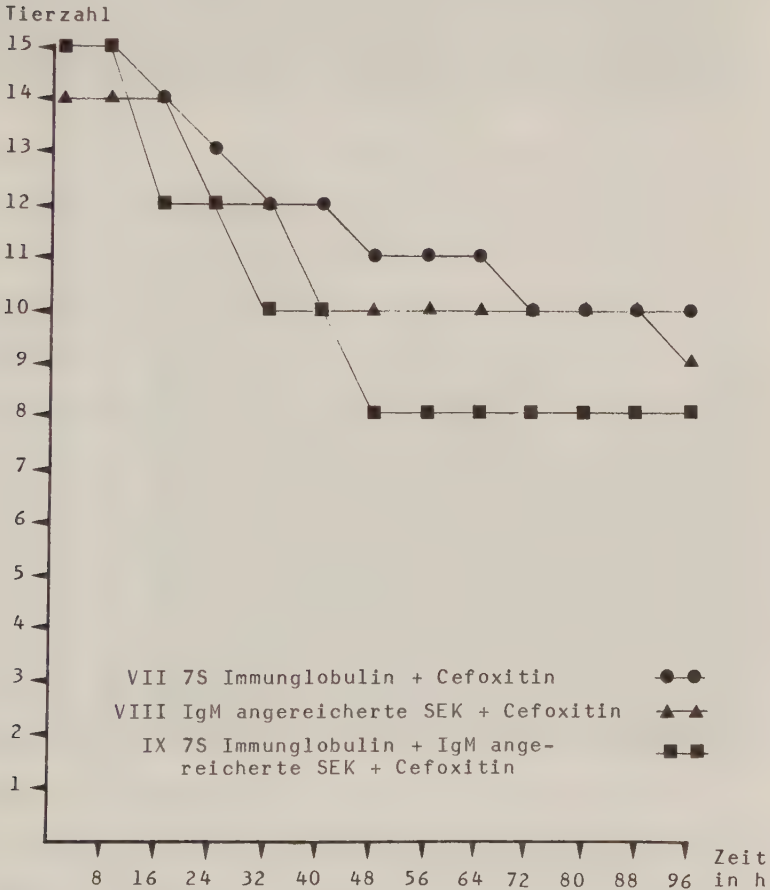


Tabelle 11: Tabellarische Übersicht über die Therapieergebnisse

Tiergruppe	Letalität	mittlere Überlebenszeit der gesamten Gruppe	mittleres Lungengewicht der verstorbenen Tiere	mittleres Lungengewicht der überlebenden Tiere
I	0,0%	96,0 h		0,556%
II	71,4%	41,7 h	0,874%	0,543%
III	73,3%	49,1 h	0,824%	0,553%
IV	42,9%	66,8 h	0,693%	0,584%
V	50,0%	54,8 h	0,675%	0,596%
VI	46,7%	60,8 h	0,714%	0,530%
VII	33,3%	74,1 h	0,693%	0,546%
VIII	35,7%	74,8 h	0,757%	0,548%
IX	46,7%	61,3 h	0,741%	0,544%

Abbildung 7: Anzahl der binnen 96 Stunden letalen Verläufe der Therapiegruppen im Vergleich

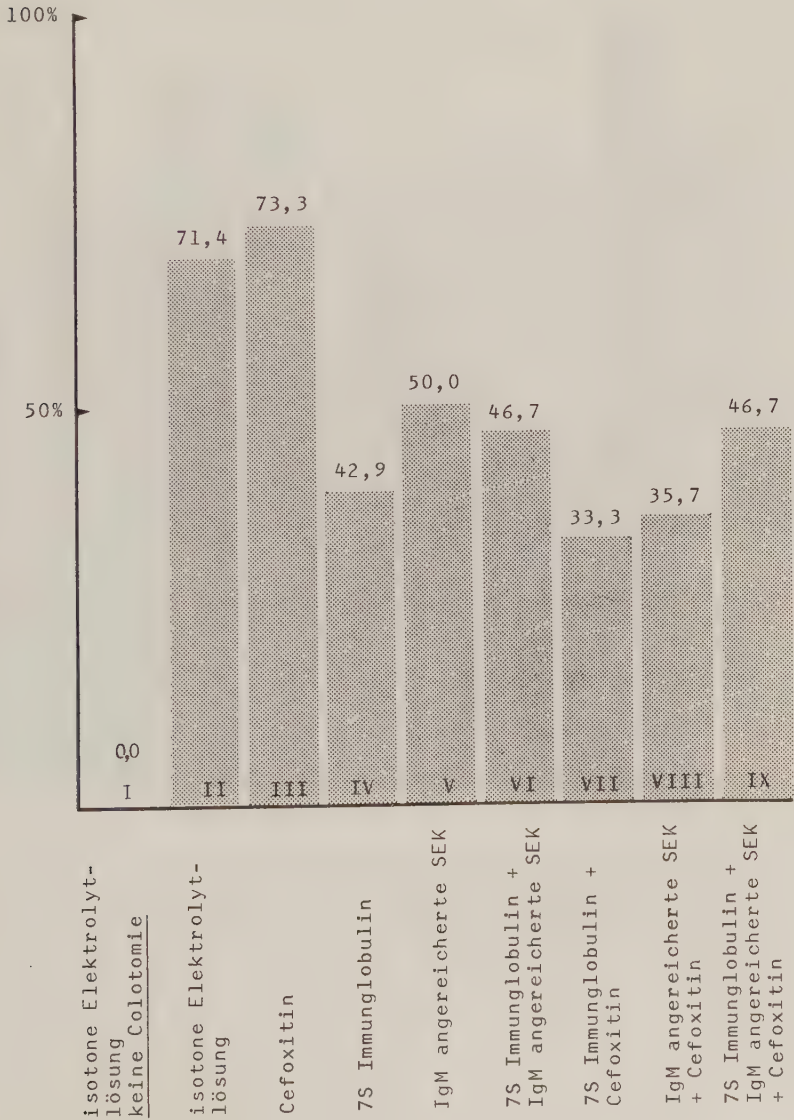
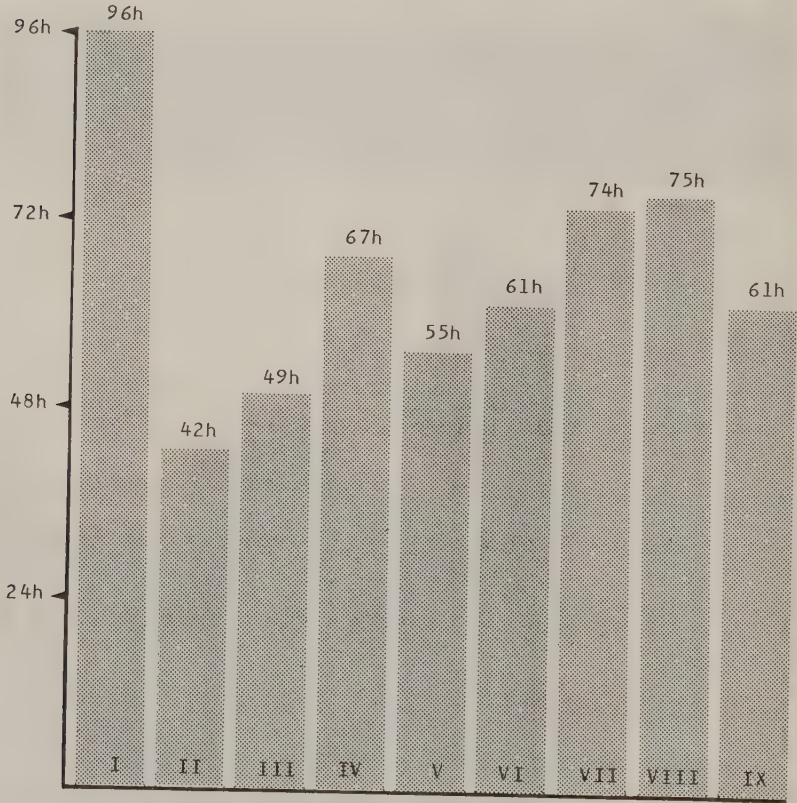
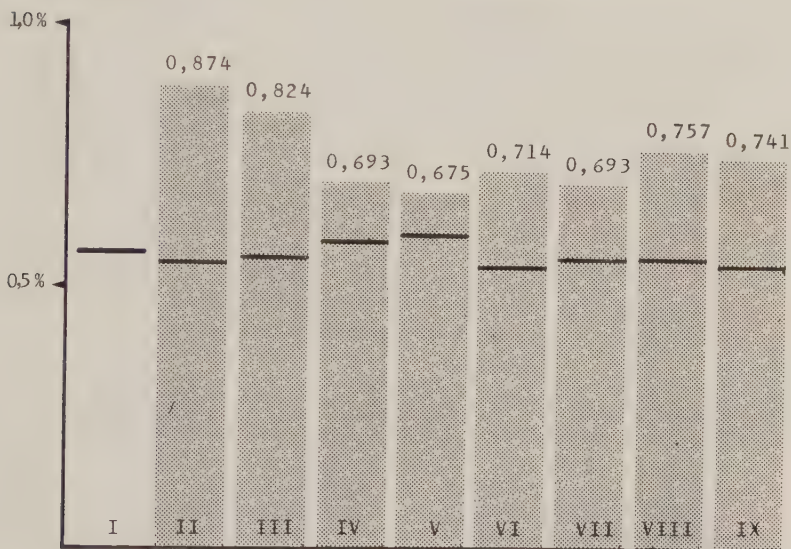


Abbildung 8: Mittlere Überlebenszeiten der Gesamtgruppen im Vergleich



Gruppe I unterscheidet sich hierbei statistisch deutlich ($p < 0,02$) von allen übrigen Gruppen; ebenso die Therapiegruppe VII von den Gruppen II ($p < 0,03$) und III ($p < 0,05$). Das Gleiche gilt für Therapiegruppe VIII im Vergleich mit II ($p < 0,03$) und III ($p < 0,05$).

Abbildung 9: Lungengewichtsmittel der verstorbenen Tiere der Gruppen im Vergleich



Alle Angaben in Prozent des Körpergewichts. Die dunklen Querbalken kennzeichnen das mittlere Lungengewicht der überlebenden Tiere der jeweiligen Gruppe. Das Lungengewichtsmittel der verstorbenen Tiere von Gruppe II unterscheidet sich statistisch deutlich von den therapierten Gruppen IV, V und VI ($p < 0,03$). Entsprechendes trifft für Gruppe III im Vergleich mit den therapierten Gruppen V, VI, VII ($p < 0,03$) und VIII ($p < 0,05$) zu.

4.4. KEIMANALYSE

Bei 62 Tieren gelang ein zweimaliger Erregernachweis. Die Keimbefunde verteilten sich in etwa gleichmäßig auf die verschiedenen Therapiegruppen. So waren in jeder Gruppe mindestens vier Tiere erfaßt. Mit Ausnahme der Tiere ohne Koloninzision wurden bei der ersten Probe jeweils ein bis zwei Keimarten isoliert. Bei der zweiten Probe erhöhte sich die Zahl der anzüchtbaren Keimspezies in der Regel auf zwei bis drei. Es lagen also in den allermeisten Fällen Mischinfektionen vor. Die Abstriche der nicht kolonperforierten Tiere blieben erwartungsgemäß steril. Nur *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis* wurden je einmal gefunden.

Aufgrund der Zunahme der nachweisbaren Keimarten in der Peritonealhöhle während der Versuchsdauer wurde zur Beurteilung des Zustandes der 96 Stunden überlebenden Tiere der meist massivere zweite Befund zugrunde gelegt. Zwischen den beiden Exsudatentnahmen erhöhte sich nicht nur die Zahl der Keimarten, es änderte sich auch das nachgewiesene, individuelle Spektrum des einzelnen Versuchstiers. Bei diesem Wechsel der nachgewiesenen Keimarten über die Versuchsdauer zeigte sich kein charakteristisches Muster, weder allgemein noch für die einzelnen Therapiegruppen.

Von der Gesamtheit der nachgewiesenen Keime in der ersten und zweiten Probe waren 31% *Pr. mirabilis*, 24% *E. coli*, 21% *Str. faecalis*, 6% *Ent. cloacae* und 5% Hautkeime. Der Rest verteilte sich auf vereinzelt nachgewiesene Keime wie alpha-hämolysierende Viridans- und nicht hämolysierende Streptokokken, Anaerobier wie Keime der Clostridien- und Bacteroides-Gruppe, aerobe, apathogene Sporenbildner wie z. B. *Lactobacillus* und auf seltene Darmkeime wie *Citrobacter freundii* und den ubiquitär vorkommenden *Pseudomonas aeruginosa*. Mit Ausnahme von *Str. faecalis*, den Hautkeimen und einigen wenigen vereinzelt nachgewiesenen gram-

positiven Keimen gehörte die Mehrzahl der Spezies zu den gramnegativen Endotoxinbildnern.

Bei der Testung der Cefoxitinempfindlichkeit zeigten sich alle ausgetesteten *Str. faecalis* und *Ent. cloacae*-Kulturen als resistent gegenüber diesem Antibiotikum.

Eine bakteriologische Untersuchung des Darminhalts zweier Referenztiere zeigte ein Darmkeimspektrum bestehend aus:

E. coli

coliformen Keimen (wie *E. cloacae*)

Proteusbakterien

verschiedenen Streptokokkenarten

verschiedenen Staphylokokkenarten (vorwiegend *Staphylokokkus albus*)

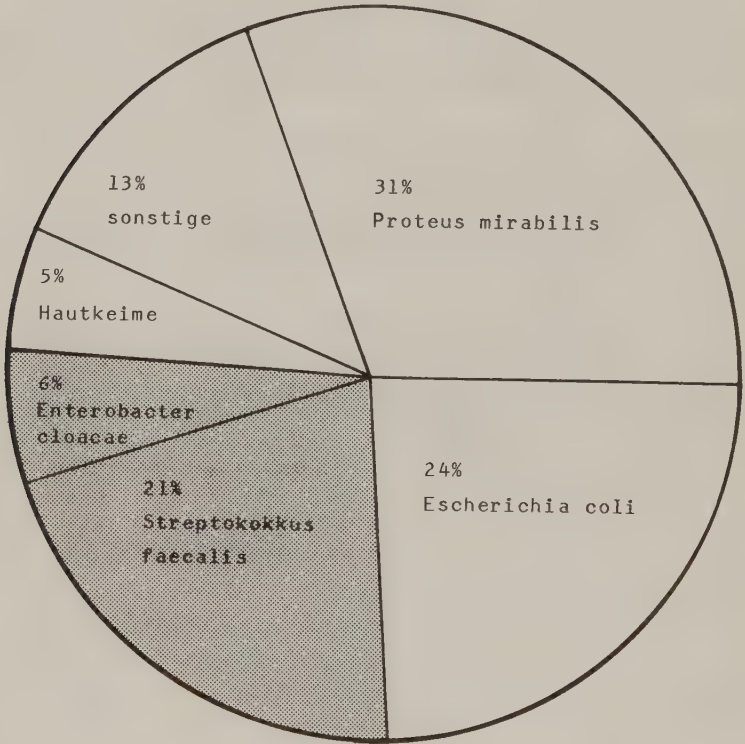
grampositiven Langstäbchen

grampositiven, plumpen Kurzstäbchen (Sporenbildner)

und gramnegativen Langstäbchen

Dies bestätigt die Annahme, daß die physiologische Darmflora bei dem beschriebenen Verfahren die Peritonitis auslöst und unterhält.

Abbildung 10: Keimspektrum aus den Anteilen der Keimspezies
an der Gesamtheit der erhobenen Keimbefunde
Cefoxitinresistente Keimarten sind dunkel hinterlegt



DISKUSSION

1. METHODISCHE DISKUSSION

Die für den Versuch gewählten Labortiere boten neben den Vorteilen, die die Ratte zu einem der meist verwendeten Versuchstiere werden ließ, die Möglichkeit, die Ergebnisse dieser Arbeit mit anderen Rattenperitonitismodellen und anderen an Ratten gewonnenen Ergebnissen zu vergleichen und auf Erfahrungen früherer Arbeiten zurückzugreifen. Die bei Inzuchtratten aus Lewis-Stämmen erreichte genetische Identität der Individuen erhöht darüber hinaus durch das interindividuell konstante Immunsystem den Aussagewert der Untersuchung. Über die Immunkompetenz des Ratteninzuchtstammes liegt leider keine Literatur vor, jedoch kann aus den während des Versuchs gemachten Erfahrungen auf eine gute immunologische Reaktionslage geschlossen werden, da sonst 96 stündige Überlebenszeiten nach einer Kolonperforation sowie die primären Laparotomieheilungen nicht denkbar sind.

So wurde die nach Dosierungsempfehlungen von Boltz (12) durchgeführte Pentobarbitalnarkose gut toleriert und beeinflusste den weiteren Versuchsablauf nicht. Schwankungen der Einschlafzeit, bzw. ein Nichteintreten des Toleranzstadiums waren selten. Sie waren vermutlich durch nicht exakt intraperitoneale Injektionen begründet. Da in solchen Fällen am gleichen Tag keine erneute Pentobarbitalinjektion erfolgte, blieb die wirksame Narkotikamenge im Gegensatz zu der von anderen Experimentatoren verwendeten Äthernarkose bekannt und begrenzt, sodaß nur 3,5% der Versuchstiere perioperativ durch die zur Peritonitissetzung unabdingbare Narkose verloren gingen.

Zur Erzeugung einer bakteriellen Peritonitis werden gegenwärtig verschiedene Wege beschritten: zum einen die vorangehend beschriebene, auch von Hart (45) und modifiziert

von Yokoyama (21, 22, 23) verwendete Verfahrensweise, die eine Injektion von Keimen aus dem Darm des Versuchstieres zur Peritonitisursache macht und zum anderen die Methode, die durch die laparotomienale Einbringung von Keimsuspensionen aus kulturellem Darminhalt eine bakterielle Peritonitis auslöst. Neben der Injektion der Keimsuspensionen (37, 49) werden auch Gelatinekapseln zur Verabreichung des Inoculums verwendet (8, 31). Die zweite Methode bringt den Vorteil, daß allen Tieren ständig die gleiche Menge gleicher Keime appliziert wird, die unabhängig vom Austestung der Letaldosis vollständig auswertbar ist. Die Verstellung der Keimsuspensionen des gesammelten Darminhalts und Adjuvantien sowie deren Aufbewahrung bis zur Verabreichung machen dieses Verfahren jedoch sehr aufwendig. Im Gegensatz dazu ist die charakteristische Keinflora des Darminhalts von Inzuchttratten gleichen Alters, Geschlechts und Futters, die durch eine Koloninzision ins peritoneale Gebiet gelangt, nicht quantifizierbar und steht von vornherein im Keimspektrum bekannt. Man kann aber annehmen, daß sowohl Keimspektrum und Keimzahl der durch Koloninzision infizierten Tiere sich in engen Grenzen unterscheiden. Beide Verfahren überschreiten die kritische, letale Keimmenge, ab der eine Infektion mit all ihren Folgen beginnt (81), unabhängig davon, ob - wie bei Yokoyama (21, 22, 23) - das oberes Jejunalsegment oder das stark keimbesiedelte, proximale Kolon - wie bei Hart (45) und oben beschrieben - eröffnet wird.

Die Infektion der Bauchhöhle durch Injektion oder Gelatinekapseln ist das schonendere operative Verfahren, da es zur Einbringung von Gelatinekapseln nur eine kleine Laparotomie schneidet und den Darm unversehrt bleibt. Die Erfahrungen mit der in diesem Abteil verwendeten Methode zeigen jedoch, daß wenn die laparotomische Bauchwunde nach der Darminzision zu Blutungen neigt, schon es auch ohne blutstillende Maßnahmen nicht zu intraoperativen Blutverlusten kam. Die Bauchwunde

zeigte trotz des infektiösen Geschehens in allen Fällen eine problemlose, primäre Heilung. Auch am Darm kam es bei sorgfältiger Arbeitsweise durch Inspizieren, Inzidieren und Reponieren nicht zu Torsionen und Nekrosen, sodaß dieses schnelle Verfahren zur Peritonitisinduzierung empfohlen werden kann. Da die Kolonlängsinzision jedoch sehr häufig im postoperativen Verlauf durch Verklebungen und Verwachsungen mit benachbarten Organen wie dem Dünndarmkonvolut, dem Nebenhoden oder auch durch Anlegen an die Bauchwand abgedeckt wurde, ist für weitere Versuchsserien eine Devaskularisierung des inzidierten Darmsegments zu erwägen wie sie Eckert (26) beschreibt, um zumindest die darmseitige Granulationsgewebewucherung zu verhindern.

Die Therapie begann vier Stunden nach der Peritonitisinduktion. Durch diese Wahl des Therapiezeitpunktes war eine Ausbildung der Erkrankung vor Therapiebeginn möglich. In diesem Vorgehen unterscheidet sich der Versuchsansatz dieser Arbeit von dem anderer Arbeiten durch realitätsnähere, härtere Versuchsbedingungen. Die Therapien ergaben sich wie schon beschrieben intraperitoneal. Dazu wurde während der Operation eine Kunststoffverweilkanüle eingebracht, die als Zugang und Applikationsweg in die Bauchhöhle diente. Diese Kunststoffkanülen blieben jedoch selten über die ganze Versuchsdauer verwendungsfähig. Meist war nur die erste, vier Stunden nach der Operation erfolgende Therapienabe durch die Braunüle^R möglich, da das Kunststoffmaterial den Zähnen der Tiere nicht standhielt. Die zerstörten Braunülen^R wurden folglich bei länger überlebenden Tieren häufig schon vor der zweiten Therapienabe entfernt. Die Pharmaka mußten nun mittels einer Einmalkanüle injiziert werden. Diese Injektionen gestalteten sich schwierig, da zur Therapieapplikation nur eine Person anwesend war. Außerdem war die intraperitoneale Injektion durch die von Adhäsionen zwischen

Darmkonvolut und Bauchwand veränderte Anatomie erschwert. Es kam dadurch vereinzelt zu intrainestinalen Applikationen, die sich in einem spontanem Abgang eines nicht quantifizierbaren Teils der Therapeutikalösung in Form wässriger Faeces zeigte. Die resorbierte Medikamentendosis differierte in diesen Fällen sicher erheblich von der allgemein üblichen. Die nicht exakte intraperitoneale Injektion ist dazu noch mit dem Risiko intraabdomineller Nadelverletzungen behaftet. So ist die einzige beobachtete intramurale Blutung im Zökumbereich und eventuell die aufgetretene intrainestinale Blutung als eine Folge dieser Arbeitsweise anzusehen.

Ein weiterer Nachteil der Braunüle^R als intraperitonealer Zugang ist die peritoneale Reizung, die die Braunülenspitze im Subphrenium verursacht. Bei den Tieren der Gruppe I ohne Koloninzision waren deutliche fibrinöse Verklebungen in diesem Bereich zu sehen. Verschiedene Tiere zeigten darüberhinaus Verletzungen durch die Braunülenspitze am Leberunterrand. Ein sicherer und schonenderer Zugang ist bei zukünftigen Arbeiten ratsam. Dieser sollte stumpf sein und aus einem Material gefertigt, das alle Ansprüche erfüllt, die in der Abdominalchirurgie an einen intraperitonealen Drain gestellt werden. Weiterhin zu fordern ist eine veränderte Lage der Verweilkanüle, bei der das Ansatzteil für die Spritze nicht mehr von den Zähnen der Versuchstiere zu erreichen ist, bzw. ein metallener Ansatzteil, der nicht zernagt werden kann und somit ein problemloses Applizieren der Medikamente über die gesamte Versuchsdauer ermöglicht.

Um effektiv wirksam zu sein, müssen die in das cavum peritonei gegebenen Wirkstoffe nicht nur in der Bauchhöhle, sondern auch im Blut und in den Geweben in therapeutisch wirksamer Konzentration vorhanden sein, um einer Bakteriämie Rechnung tragen zu können. Die Resorption der Anti-

biotika und Immunglobuline hängt von zahlreichen Faktoren ab. So erfolgt ihre Resorption hauptsächlich über die relativ kleine Fläche des Zwerchfells durch lymphatische Drainage zum ductus thoracicus (68,87). Dabei spielen auch Ionisationszustand, Fettlöslichkeit und Molekulargewicht auf der Seite des zu resorbierenden Stoffes eine entscheidende Rolle bei der Überwindung der peritonealen Auskleidung, die sich diesbezüglich einer biologischen Lipoidmembran entsprechend verhält (110). Sowohl im Tiermodell (25) als auch bei Patientenstudien (85) wird über eine gute Resorption von Antibiotika (25,110) und Antiseptika (63) selbst bei entzündlich verändertem Peritoneum berichtet. Raine (85) erhielt bei allein intraperitonealer Gabe des Cephalosporins Cephazolin wirksame Serumspiegel, sodaß bei dem in diesem Modell verwendeten Cephalomycin Cefoxitin ebenfalls eine gute Resorption zu erwarten ist. Eckert (25) zeigte jedoch bei Ampicillin und Tetramycin, daß die Antibiotikakonzentrationen binnen sechs Stunden wieder in den therapeutisch ineffektiven Bereich gelangen, sodaß wie bei der Studie Raines (85) eine viermalige Applikation pro Tag nötig war. Bei der hier verwendeten, sehr niedrigen Cefoxitindosis, die nur einmal täglich gegeben wurde, war sicher keine vollständige zeitliche Antibiotikaabdeckung zu erwarten. Der Verzicht auf die gesamte Potenz des Antibiotikums wurde aber in der Absicht, die Wirkung der Immunglobuline besser zu erkennen, in das experimentelle Konzept eingeplant.

Ansonsten wurde mit der Wahl des Cephalomycins Cefoxitin ein Antibiotikum gewählt, das aufgrund seiner ausgeprägten Betalactamase-Stabilität ein breites aerobes und anaerobes Wirkspektrum besitzt und als Therapeutikum der ersten Wahl bei intraabdominellen, aerob-anaeroben Mischinfektionen gilt (30,77). Besondere Beachtung verdient seine Wirkung gegen Keime der Bacteroides-Gruppe, einschließ-

lich *Bacteroides fragilis*. Diese Familie gramnegativer, anaerober Stäbchen überwiegt im menschlichen Dickdarm deutlich. Nur in wesentlich geringerer Zahl werden dort auch grampositive und gramnegative Kokken sowie Clostridien gefunden, sodaß der Koloninhalt zur Hauptsache aus gramnegativen Anaerobiern besteht. Diese Kenntnisse der intestinalen Keimbesiedlung und günstige klinische (15,38,53) und experimentelle (8) Berichte sprechen für die Verwendung von Cefoxitin, bei der zum großen Teil auf Kombinationen mit anderen Antibiotika verzichtet werden kann (61,75,86).

Auch die Immunglobulinpräparationen entsprechen den Anforderungen einer effizienten antimikrobiellen, antientdotoxischen Therapie. Die Antikörpervielfalt resultiert aus gepooltem Plasma von jeweils über 10.000 Spendern. Bei der Aufbereitung werden die Immunglobuline weder hydrolytisch gespalten noch modifiziert. Die Komplementaktivierung bleibt somit voll erhalten und die Halbwertszeit wird nicht verkürzt. Die IgG-Moleküle liegen zu 95% als Monomere vor. Die IgG-Komplexe bleiben unter 1% und die IgG-Subklassenverteilung entspricht der des nativen Plasmas (100). Einer besonderen Erwähnung bedarf die Tatsache, daß es sich bei der Therapie mit humanen Immunglobulinen bei der Ratte um eine Fremdeiweißgabe handelt. Die Antikörper entfalten jedoch auch im Tierorganismus ihre Wirkung, da sie primär gegen gelöste Antigene, wie Lipopolysaccharide und gegen antigene Determinanten auf der Bakterienzelloberfläche gerichtet sind. Desweiteren verläuft die IgG- bzw. IgM-vermittelte Komplementaktivierung in heterologen Säugetiermodellen unbeeinflußt, sodaß heterologe Antikörper-Komplement-Systeme in immunologischen Laborverfahren weite Verbreitung gefunden haben. Die Nachteile einer Therapie mit Fremdeiweiß, wie eine Sensibilisierung gegen humanes IgG bzw. IgM sowie deren verkürzte Halbwertszeit kommen durch die nur viertägige Versuchsdauer nicht zum

Tragen.

Da Duswald und Mitarbeiter (19) zeigten, daß bei großen, elektiven, abdominal- und thoraxchirurgischen Eingriffen intraoperativ infizierte Patienten neben einem - gegenüber nicht infizierten Patienten - höheren intraoperativen IgG-Verlust auch über den gesamten Verlauf niedrigere IgM-Spiegel aufwiesen, sollte eine IgM-Substitution ausgetestet werden. Zur Zeit befindet sich jedoch aus herstellungstechnischen Gründen kein reines IgM-Konzentrat zur i.v. Applikation auf dem Markt. Es mußte deswegen eine IgM-angereicherte Serumeiweißkonserve verwendet werden. Diese enthält eine IgM-Fraktion von zirka 240 Milligramm IgM je 100 Milliliter Lösung, was einer Anreicherung um fast das Doppelte gegenüber Normalserum entspricht. Jedoch sind auch die IgG- und die IgA-Fraktion vorhanden und ebenfalls angereichert, sodaß mit jeder IgM-Applikation auch eine Gabe der anderen Immunglobuline unweigerlich verbunden ist. Darüberhinaus sind in dieser Präparation zusätzlich einige wichtige Akutphasenproteine vorhanden. Eine allein auf IgM bezogene Interpretation der Ergebnisse ist folglich kaum möglich.

Den Kernpunkt der Befunderhebung bildeten die beiden quantitativen Merkmale Lungengewicht und Überlebenszeit sowie die sich aus den Überlebenszeiten ergebende Letalität im Versuchszeitraum. Die Objektivität dieser Befunde bedarf jedoch der näheren Betrachtung. Das Lungengewicht hängt von vielen Gegebenheiten ab. So differiert es neben anderem mit Alter und Tierstamm als auch bei In- und Expiration. Ausserdem verändert es sich postmortal in Abhängigkeit von der Zeit und von der Tötungsursache (102). Mit weniger als achtstündigen Zeitspannen vom Ende der einen bis zum Beginn der nächsten Kontrolle waren diese hinreichend engmaschig angelegt. Die Todesursache war jedoch bei den die Versuchsdauer überlebenden Tieren von der der Verstorbenen verschieden. Während die einen im Schock einem Herzkreislaufver-

sagen oder einem mehrfachen Organversagen erlagen, wurden die anderen mit einer Überdosis Pentobarbital, die zu einem Atemstillstand bei schlagendem Herzen führt, getötet. Dies impliziert, daß dem Meßwert des Lungengewichts eine gewisse methodische Ungenauigkeit innewohnt. Dennoch bleiben die Lungengewichtsmittel der die Versuchsdauer überlebenden Tiere alle deutlich unter denen der Verstorbenen, obwohl bei der obengenannten Tötung mit Nembutal^R eine vermehrte Blutfülle der Lungen diskutiert werden kann. Die Tatsache, daß die Lunge und nicht die Niere als zu untersuchendes Schockorgan Verwendung findet, erklärt sich durch die einfache Durchführbarkeit von Präparation und Wägung sowie die Anlehnung an vorangehende Arbeiten von Eckert (26) und Hart (45). Die vorangehend aufgeführten Einflußgrößen sind dabei beim Lungengewichtvergleich zwischen verschiedenen Studien zu berücksichtigen.

Der Befund "Letalität" war dagegen als qualitatives Merkmal zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt einfach und sicher zu erheben. Die Körpertemperatur der Versuchstiere war mit der Temperatursonde ebenfalls schnell und genau zu bestimmen. Die Temperatursonde ließ sich ohne Schwierigkeiten zwei Zentimeter tief in den Enddarm einführen, um die Rektaltemperatur zu messen. Da außer einer noch acht Stunden post operationem bei den meisten Tieren zu registrierenden Untertemperatur meist nur subfebrile und afebrile Verläufe auftraten, wurden diese Messungen im Ergebnisteil nicht berücksichtigt.

Die Gewinnung von entzündlichem Exsudat gelang nicht immer. Dies dürfte einmal an dem frühen Zeitpunkt der ersten Probeentnahme gelegen haben; es war nur vier Stunden nach der Darmperforation wenig Exsudat vorhanden. Der Entnahmezeitpunkt war jedoch so gewählt, um noch vor dem Therapiebeginn eine Probe zu erhalten. Mithin dürften die modifizierten Kunststoffverweilkanülen als Drainagesysteme nur mäßig suffizient sein. Die subjektiv zu erhebenden Befunde des post-

operativen Verlaufs erlauben dem geübten Untersucher eine gute Differenzierung der Ratten in kranke, schmerzhaft, in ihrer Vitalität eingeschränkte, oder durch die experimentelle Manipulation nur wenig beeinträchtigte Tiere, wie sie in der Gruppe ohne Koloninzision üblich waren. Zum Herausarbeiten von Therapieunterschieden bei einer Vielzahl von Tiergruppen mit nur geringen Unterschieden in der erhaltenen Therapie war die retrospektive Betrachtung dieser Befunde ungeeignet, sodaß auch sie nicht in den Therapievergleich eingehen. Aufschlußreich ist die Autopsie, deren Ergebnisse standardisiert protokolliert werden sollten.

5.2. ERGEBNISDISKUSSION

Vergleicht man die Letalitätsergebnisse der einzelnen Therapiegruppen, so findet man erwartungsgemäß keine letalen Verläufe in der Gruppe ohne Darmperforation. Die höchsten Werte von binnen 96 Stunden verendeten Tieren trifft man bei den Tieren der Versuchsgruppe ohne Therapie mit 71,4% und bei der Gruppe mit der schon erläuterten minimalen Antibiotikatherapie (73,3%) an.

Die Letalität während der Versuchszeit sinkt durch alleinige Immunglobulingaben deutlich. So verstarben nur 42,9% der Tiere in der Gruppe mit IgG-Therapie und 46,7% in derjenigen, welche IgG und IgM-angereicherte SEK bekam. 50% kamen bei der allein mit IgM-angereicherter SEK therapierten Gruppe ad exitum. Durch die additive Gabe einer für sich allein insuffizienten Menge Antibiotikum konnte in den Gruppen, in denen IgG und IgM-angereicherte SEK jeweils allein appliziert wurde, die Anzahl der zu Tode kommenden Tiere noch einmal um weitere Fälle vermindert werden, sodaß nur noch 33,3% bzw. 35,7% verstarben.

Die vorangehend verglichenen Letalitätszahlen sind durch die willkürliche Festlegung der Versuchsdauer auf 96 Stunden entstanden. So wurden in Arbeiten, bei denen die Ver-

suchsdauer auf sieben (65), bzw. auf 14 Tage (8) befristet war, auch nach dem vierten der Peritonitissetzung folgenden Tag noch sepsisbedingte letale Verläufe beobachtet. So beschreibt Bartlett (8), daß in seinem Modell die akute Peritonitis mit freiem, eitrigem Exsudat nach zirka fünf Tagen in ein lokales Abszeßgeschehen übergeht und daß nach sieben Tagen alle noch überlebenden Tiere gut abgegrenzte, intraabdominelle Abszesse aufweisen. Dies wird auch durch die in 4.1 bis 4.3.3. geschilderten Autopsiebefunde 96 Stunden überlebender Tiere untermauert. Wenn keine schnelle Deckung der Darmperforation mit nur lokaler Peritonitis eintrat, kam entweder bei positivem Keimnachweis eine akute, floride Bauchfellentzündung oder ein Prozeß demarkierter, fäkulent-eitriger Einschlüsse zwischen verwachsenen Darmschlingen zum Vorschein. Der weitere Verlauf dieser Tiere bleibt ungewiß, während ein vollständig entzündlich-verbacken vorgefundenes Darmkonvolut oder ein ileusbedingter dilatierter Darm bei längerer Versuchsdauer mit aller Wahrscheinlichkeit zu einem exitus letalis geführt hätte. Diese Spätletalität durch prothrahierte Verläufe erfaßt das beschriebene Modell nicht, sondern lediglich die frühe Letalität, die in der Steilheit der initialen Absterbekurve ihren Ausdruck findet. Die Therapie mit frühzeitig verabreichten Immunglobulinen, insbesondere in Verbindung mit einem Antibiotikum, beeinflusst die experimentelle, chirurgisch nicht versorgte Peritonitis, indem sie das akute Stadium mit all seinen noch zu erläuternden Folgen abschwächt und die Absterbekurve flacher verlaufen läßt. Daß die Letalität nicht weiter abnimmt, ist die Folge der im Modell nicht erfolgten Fokussanierung und einer nicht circadianen Antibiotikatherapie.

Auffallend ist, daß sowohl in der allein mit Immunglobulinen als auch in der additiv mit Antibiotikum behandelten

Hauptgruppe der Ergebnisse bei einer Therapie mit gesteigerten Immunglobulindosen schlechter werden als bei alleiniger Gabe von 7S Immunglobulin, bzw. der IgM-angereicherten SEK, wobei die Gabe von 7S Immunglobulin günstiger als die IgM-angereicherte SEK abschneidet. Ähnliches beobachteten auch Hart et al. (45), bei denen mit der auch hier verwendeten Peritonitisinduktion die Letalität unbehandelter Ratten binnen 48 Stunden bei 80% lag, wogegen eine Behandlung mit 400 mg Albumin pro Tag und Kilogramm Rattengewicht zu einer 100% Letalität im Versuchszeitraum führte und die Immunglobulintherapie gute Ergebnisse erbrachte. Diese Auffälligkeiten finden ihre Erklärung in kolloidalosmotischen Effekten des zugeführten Albumins, bzw. der in der SEK enthaltenen Serumeiweiße. Nach Lill (68) kommt es bei der von ihm im Tiermodell verwendeten intraperitonealen Gabe neunprozentiger Albuminlösung zu einer verzögerten Resorption aus der Bauchhöhle, mit einer Zunahme der im cavum peritonei zurückgehaltenen Flüssigkeitsmenge, als Folge eines initialen, kolloidosmotisch durch das zugegebene Albumin bedingten Flüssigkeitseinstroms. Die verminderte Aufnahme der Therapeutika in den systemischen Kreislauf und die durch den Ascites begünstigte schnellere Keimausbreitung im Bauchraum sind eine anzunehmende Ursache der berichteten Ergebnisse. Als zweites verstärkt der Flüssigkeitsverlust in die Bauchhöhle die Auswirkungen der hypovolämischen Schockphase. In diesem von Zühlke (118) als Spätphase bezeichneten Teil des Schockgeschehens kommt es zur Verminderung des venösen Rückstroms und zum Abfall des zirkulierenden Blutvolumens durch Kapillarpermeabilitäts-, Filtrations- und Mikrozirkulationsstörungen, infolge der in der immunologischen Frühphase des Schocks freigesetzten vasoaktiven Substanzen. Darüberhinaus werden gleichgerichtete, direkte Kreislaufbeeinträchtigungen durch Endotoxinwirkungen auf Herz und

Gefäße diskutiert (31,111). Die beschriebenen Interferenzen der intraperitonealen Injektion der genannten Proteinmengen verhindern, aus dem Untersuchungsparameter "Letalität" Schlüsse bezüglich der IgM-Substitution zu ziehen. Die postulierten IgM-Vorteile wie die vielfältige Bindungsmöglichkeit durch die relativ niedrige Antigenspezifität, die stimulierende Wirkung auf die Antikörpersynthese, die gegenüber IgG vielfach bessere Fähigkeit zur Komplementaktivierung und das Vorherrschen von Antikörpern gegen Antigene gramnegativer Bakterien auf IgM-Molekülen, konnten somit methodisch bedingt nicht verifiziert werden.

Der Vergleich der Lungengewichte zeigt, daß neben den Tieren ohne Darmperforation, die die Versuchsdauer überlebenden Ratten aller Gruppen normale, niedrige Lungengewichtsmittel aufweisen. Parallel zu den Ergebnissen bei der Überlebenszeit zeigten die verendeten Ratten der beiden Gruppen mit den unbehandelten, bzw. minimal antibiotisch behandelten Tieren in etwa gleiche, hohe Lungengewichtsmittel, die um etwa 55% über den Normalwerten liegen. Diese Gewichtserhöhung ist Ausdruck der durch Endotoxine bedingten Schädigung des Lungengewebes. Die Lunge ist ein äußerst sensibles Schockorgan, da sie nicht nur vom Lungenkreislauf und ihren vasa privata des Körperkreislaufes durchströmt wird, sondern auch in ihren basalen Anteilen mit den die Peritonitis drainierenden Lymphwegen Kontakt hat. Die Phospholipid- und Polysaccharidpeptidkomplexe aus den Zellwänden gramnegativer Bakterien schädigen die alveoläre Transitstrecke (51) und beeinträchtigen die antiatelektatischen Surfactant-Faktoren (114). Es kommt zu einem Austritt von Wasser und Proteinen ins Interstitium, zu einer Vermehrung der Granulozyten (50) sowie einer Aktivitätssteigerung der Fibrozyten, was zusammen den meßbaren Anstieg des Lungengewichts verursacht. Die frühzeitige Therapie mit hohen Dosen Immunglobulinpräpa-

rationen konnte die Lungengewichtszunahme und hiermit die endotoxinbedingte Schädigung des Gewebes vermindern. Deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapiegruppen mit und ohne Antibiotikum sind nicht auszumachen. Die Lungengewichtsmittelwerte der verstorbenen Tiere liegen um etwa 20 bis 30% über dem Normalwert, was einer Halbierung der Lungengewichtszunahme entspricht.

Die Erklärung der nicht vollständigen Verminderung des erhöhten Lungengewichts findet sich zum einen in der Quantität der Toxine und der Polypragmasie (94) der Immunglobulinpräparationen, die nur zum Teil den komplementären Antikörper des betreffenden Endotoxins enthalten, sodaß eine stöchiometrische Äquivalenz nicht zu erwarten ist und verbleibende Toxine schädigend wirksam werden. Zum anderen werden durch den Kontakt von Komplement mit Immunglobulinen, bzw. bestimmten Polysacchariden die cellulären Abwehrmechanismen in Gang gesetzt. Durch die dabei erfolgende Lyse von Mastzellen, neutrophilen Zellen und Thrombozyten werden biogene Amine wie Serotonin, Histamin und Kinine frei, die als vasoaktive Substanzen zu einer erhöhten Kapillarpermeabilität und Kapillarfiltration führen, welche sich auch in erhöhten Lungengewichten niederschlägt (9).

Bei der Betrachtung der Streuung der Lungengewichtswerte ist zu beachten, daß bei den überlebenden Tieren der einzelnen Gruppen bei Versuchsende einige sich in einem präfinalen Zustand befanden, der mit erhöhten Lungengewichten einherging, welche den Streubereich der Lungengewichte von Tieren mit einem blanden, prothrahierterem Verlauf erweitert. Bei den Verstorbenen der Gruppen sind es vor allem die rasch Verendeten, die durch ein nicht erhöhtes Lungengewicht auffallen. In diesen Fällen erlagen die Tiere vermutlich so rasch den Kreislauffolgen des endotoxinbedingten Volumenmangelschocks, daß es nicht zu einem ausgeprägten interstitiellen Lungenödem kommen konnte.

Die beschriebene, durch Immunglobulintherapie erreichte Reduzierung des interstitiellen Lungenödems, ist ein äußerst wertvolles Therapieergebnis, da das proteinreiche Exsudat durch Diuretika nur schwer zu beeinflussen ist. Der infolge der verlängerten Transitstrecke verminderte Gasaustausch zwingt oft zur maschinellen Beatmung bis hin zur PEEP-Beatmung, welche wiederum das Entstehen einer sogenannten "Membranlung" begünstigt, sodaß die Lungengewichte bei Patienten mit derartigen Krankheitsverläufen oft um ein mehrfaches gesteigert sind.

Weiterhin scheinen nach den vorliegenden Ergebnissen allein insuffiziente Antibiotikagaben bei additiver Therapie mit Immunglobulinen therapeutisch wirksam zu sein, sodaß die Hoffnung besteht, bei einer kombinierten Therapie die Antibiotikadosen senken zu können und daß die vielfältigen, dosisabhängigen Nebenwirkungen, von denen vor allem die hepato- oder nephrotoxischen zu nennen sind, damit vermieden werden können. In den zukünftigen Behandlungskonzepten septischer Erkrankungen wird man sich allzumal zunehmend von dem alleinigen Einsatz bakterizider oder bakteriostatischer Antibiotika lösen müssen, da die Bakterien, einem stetigen Selektionsdruck ausgesetzt, durch Erregerwandel (52,73) und Resistenzentwicklung der Antibiotikaentwicklung vorausseilen. Wertvoll erscheinen in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Zwisler und Joachim (119), die bei in vitro Versuchen eine Reduktion antibiotikaresistenter Mutanten durch Gammaglobuline erreichten.

Hohe Antibiotikadosen können zudem durch Bakteriolyse massiv Endotoxine freisetzen und das septische Schockgeschehen perpetuieren. Man wird also bei der Peritonitisbehandlung nicht nur der Reduktion und Abtötung der Keime Rechnung tragen müssen, sondern durch gezielte Unterstützung der Elimination und Neutralisation von Zerfallsprodukten

und Toxinen septische Schockzustände verhindern oder kausal behandeln müssen. Ein Schritt, die relative Immunsuffizienz bei schweren septischen Geschehen zu beheben, ist die Gammaglobulingabe. Jedoch nicht nur die humorale, auch die zelluläre Abwehr ist in ihrer Immunantwort zu steigern. Dies erfordert eine gezielte Stärkung aller körpereigenen Abwehrbarrieren, also der zur Endotoxinphagozytose besonders befähigten RES-Zellen der Leber, der phagozytierenden, zirkulierenden Zellen und - wie hier geschehen - der humoralen Abwehr. Im Rattenmodell wurden durch chemotaktische und das RES stimulierende Substanzen (46,49) sowie Phagozytensubstitution (37) experimentelle Peritonitiden bereits günstig beeinflusst. Bei anderen Substanzen zur Immunstimulation wie Interleukinen und Mitogenen stehen bisher entsprechende Untersuchungen noch aus.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In einem Rattenmodell wurde durch eine offene Dickdarm-läsion eine experimentelle Peritonitis induziert. Erst vier Stunden nach der Peritonitisinduktion wurde mit der Therapie begonnen. Dadurch wurde im Gegensatz zu vorangehenden Arbeiten eine realitätsnähere Peritonitissituation geschaffen, bei der eine floride, exsudativ-fäkulente Bauchfellentzündung zur Behandlung kam. Therapiert wurde mit humanem IgG und niedrigen Cefoxitindosen sowie einer IgM-angereicherten SEK, deren IgM-abhängige Eigenschaften bisher noch nicht ausgetestet wurden.

Unbehandelte Tiere verstarben innerhalb 96 Stunden in 73,3% der Fälle. Im gleichen Zeitraum verstarben dagegen 50% der mit IgM-angereicherter SEK und 46,7% der mit beiden Präparationen sowie 42,9% der mit 7S Immunglobulin behandelten Tiere. Durch eine allein insuffiziente Antibiotikamenge wurde die Letalität bei der mit IgM-angereicherter SEK behandelten Gruppe auf 35,7% und bei der mit 7S Immunglobulin behandelten auf 33,3% gesenkt. Die Lungengewichtsmittel der verstorbenen Ratten waren in allen Therapiegruppen erhöht. Sie lagen um etwa 20-30% über den normalen Lungengewichtsmittelwerten der nicht verstorbenen Tiere. Dennoch konnte im Vergleich zu den nicht oder nur minimal antibiotisch therapierten Tieren durch Immunglobulinsubstitution eine in allen Therapiegruppen deutliche in etwa gleiche Senkung der Lungengewichtsmittel erreicht werden, die ungefähr einer Halbierung der maximalen Lungengewichtssteigerung der beiden Kontrollgruppen entsprach.

Bei der schweren bakteriellen Peritonitis liegt durch die Quantität der Bakterien und Toxine eine zeitweilige Insuffizienz des Immunsystems vor. Die Substitution von Immunglobulinen in dieser Situation wirkt sich auf Letalität und Lungengewicht als aussagekräftige Parame-

ter des Schockgeschehens vorteilhaft aus, wobei der schon beschriebene Synergismus von Antibiotika und Immunglobulinen im Sinne einer überadditiven Wirkungsverstärkung mit dem von uns verabreichten Antibiotikum auch bei der hier erstmals verwendeten minimalen, allein insuffizienten Dosierung zu verzeichnen ist.

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

E. coli	Escherichia coli
Ent. cloacae	Enterobacter cloacae
Pr. mirabilis	Proteus mirabilis
RES	Reticulo endotheliales System
SEK	Serumeiweißkonserve
Str. faecalis	Streptococcus faecalis

- 11) Bläker, F.
Hellwege, H.H.
Mai, K. Plasma-Elimination intravenös verträglicher menschlicher Immunglobuline bei Patienten mit humoralem Immundefekt Deutsche Medizinische Wochenschrift 31 (1972) S. 1151-1156
- 12) Boltz, W. Allgemeinnarkose beim Tier (1961) Stuttgart
- 13) Browne, M.K. The treatment of peritonitis by an anti-septic - taurolin Pharmatherapeutica 2/8 (1981) S. 517-522
- 14) Brünner, H. Peritoneum Kap. 22.1-22.5 in Vösschulte, K. Kümmerle, F. Peiper, H.J. et al. Lehrbuch der Chirurgie (1982) 7.Aufl. Stuttgart, New York
- 15) Busch, D.F.
Heseltine, P.
Meyer, R.D.
et al. Cefoxitin sodium therapy of anaerobic infections Journal of Antimicrobial Chemotherapy 4 Supplement B (1978) S. 197-202
- 16) Charleux, H.
Mongredien, P.
Anfroy, J.P.
et al. A propos de "la non fermeture pariétale dans la chirurgie des péritonites" Chirurgie 106/1 (1980) S. 63-65
- 17) Cullen, B.F.
Sample, W.F.
Chretien, P.B. The effect of halothane on phytohemagglutinin induced transformation of human lymphocytes in vitro Anesthesiology 36/3 (1972) S. 206-212
- 18) Dunn, D.L.
Simmons, R.L. The meaning of research in experimental peritonitis Surgery 93/3 (1983) S. 471-474
- 19) Duswald, K.H.
Müller, K.
Seifert, J.
et al. Wirkt i.v. Gammaglobulin gegen bakteriellen Infektionen nach operativen Eingriffen Chirurgisches Forum für experimentelle und klinische Forschung (1980) S. 61-65
- 20) Eckert, P. Postoperative Peritonitis: Spülung der Bauchhöhle mit Antibiotica Langenbecks Archiv für Chirurgie 347 (1978) S. 419-423
- 21) Eckert, P. Septischer Schock Klinikarzt 10 (1981) S. 634-643

- 22) Eckert, P. Serum und Gewebespiegel von Antibiotika
Eichen, R. bei der experimentellen Peritonitis
Schassan, H.H. Die Medizinische Welt
28/17 (1977) S. 832-835
- 23) Eckert, P. Lokale Infektbehandlung in der Abdomi-
Eichfuss, H.P. nalchirurgie I
Aktuelle Probleme in Chirurgie und Or-
thopädie
12 (1979) S. 31-37
- 24) Eckert, P. Peritonitis
Eichfuss, H.P. (1980) Stuttgart
- 25) Eckert, P. Transperitoneale Resorption des Peri-
Eichfuss, H.P. toneums bei der akuten und chronischen
Peritonitis
Langenbecks Archiv für Chirurgie
346 (1978) S. 187-192
- 26) Eckert, P. Beitrag zur Effektivität der Immunglo-
Schneider, M. buline bei der experimentellen Perito-
Naber, M. nitis
Langenbecks Archiv für Chirurgie
351 (1980) S. 63-68
- 27) Eckert, P. Perioperative Antibiotikatherapie
Zwank, L. (1982) München
- 28) Eder, M. (Hg) Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie
Gedigk, P. und der Pathologischen Anatomie
(1977) 30.Aufl. Berlin, Heidelberg,
New York
- 29) Eibl, M. Hemmung der Opsonisierung von E. coli
Friers, G. durch enzymatisch gespaltene Gammaglo-
buline
Wiener klinische Wochenschrift
20 (1978) S. 717-721
- 30) Eijsten, A. Die Therapie anaerober Infektionen
Lüthy, R. Schweizerische Medizinische Wochen-
schrift
110/43 (1980) S. 1563-1566
- 31) Eisele, R. Auswirkungen der bakteriellen Perito-
Birnbäum, D. nitis auf das Niederdrucksystem des
Büscher, D. Menschen
Chirurgisches Forum für experimentelle
und klinische Forschung
(1979) S. 61-65
- 32) Erve, P.R. The immune response in septic shock:
Miller, B. Therapeutic implications
Schumer, W. S. 141-154 in

- Schumer, W.
Nyhus, L.M.
Treatment of Shock: Principles and Practice
(1974) Philadelphia
- 33) Eßer, G.
Rappen, H.H. Über die Effektivität der Spüldrainagen bei diffuser bakterieller Peritonitis
Der Chirurg
51/12 (1980) S. 774-776
- 34) Ewald, R.W. Prophylaxe und Therapie mit i.v. applizierbarem Immunglobulin: Indikationen
Pharmazeutische Zeitung
124/18 (1979) S. 847-849
- 35) Farris, E.J.
Griffith, I.Q. The Rat in Laboratory Investigation
(1962) New York
- 36) Feifel, G.
Gaitzsch, A. Peritonitis und Infektabwehr
Der Chirurg
54/5 (1983) S. 293-298
- 37) Flint, L.M.
Calhoun, J.H.
Anderson, M.D.
et al. Studies of peritoneal phagocytes as therapy for fecal peritonitis
Journal of Surgical Research
30/2 (1981) S. 154-158
- 38) Geddes, A.M.
Wilcox, R.M.L. Cefoxitin in abdominal sepsis
The Journal of Antimicrobial Chemotherapy
4 Supplement B (1978) S. 151-153
- 39) Gierhake, F.W.
Johannsen, R.
Stöcker, R. Immunosuppressive Wirkungen bei Operationen und Möglichkeiten ihrer Begrenzung
Immunität und Infektion
3/3 (1975) S. 116-124
- 40) Gorbach, S.L.
Mc Gowan, K. Comparative clinical trials in treatment of intra-abdominal sepsis
The Journal of Antimicrobial Chemotherapy
8 Supplement D (1981) S. 95-104
- 41) Greene, E. Anatomy of the Rat
(1955) New York
- 42) Guivrac'h, M.
Rouillet-Andy, I.C.
Chapmann, A. La non fermeture pariétale dans la chirurgie itérative des péritonites
Chirurgie
105/4 (1979) S. 287-290
- 43) Guthy, E.
Pichlmayr, R.
Lehr, L.
et al. Die offene Peritonealspülung zur Behandlung der schweren Peritonitis
Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie
352 (1980) S. 323
- 44) Harboe, M.
Natvig, J. Medizinische Immunologie
(1981) Stuttgart

- 45) Hart, F.
Brendel, W.
Seifert, J. Können Gammaglobuline die Mortalitätsrate einer experimentellen Peritonitis verbessern
Chirurgisches Forum für experimentelle und klinische Forschung
(1982) S. 185-188
- 46) Hau, T.
Joyce, L.D.
Lillehei, R.C. Enhancement of local immune response in the treatment of experimental peritonitis
Chirurgisches Forum für experimentelle und klinische Forschung
(1979) S. 261-264
- 47) Hau, T. Irrigation of the peritoneal cavity and local antibiotics in the treatment of peritonitis
Surgery, Gynecology and Obstetrics
156/1 (1983) S. 23-30
- 48) Hau, T.
Lippert, H. Intraperitoneale Infektion und Immunsuppression
Zentralblatt für Chirurgie
107/2 (1982) S. 65-77
- 49) Hau, T.
Simmons, R. Chemotactic substances in the treatment of experimental intraperitoneal infections
Annals of Surgery
192/5 (1980) S. 625-628
- 50) Heine, H. Die initiale Granulozytose der Lunge nach Eintritt des Schockereignisses - Ursachen und Entwicklung
Die Medizinische Welt
32 (1981) S. 1352-1361
- 51) Heine, H.
Trenkel, K.
Arbogast, R.
et al. Funktionelle Morphologie von Endstrombahn und Transitstrecke: Probleme beim Schock
Die Medizinische Welt
31/15 (1980) S. 558-565
- 52) Heinrich, S. Zur Epidemiologie von chirurgischen Wundinfektionen
Klinikarzt
11 (1981) S. 1259-1262
- 53) Hoffmann, C.
Mc Donalds, P.
Watts, J. Der Nutzen einer perioperativen Cefoxitin-Gabe zur Verhinderung von Infektionen nach Kolon- und Rektumoperationen
Annals of Surgery
193/3 (1981) S. 353-356
- 54) Hollender, L.F.
Bur, F.
Schwenk, D.
et al. Das "offengelassene" Abdomen Technik, Indikation und Resultate
Der Chirurg
54/5 (1983) S. 316-319

- 55) Hunt, J.A.
Rivlin, M.E.
Clarebout, H.J. Antibiotic peritoneal lavage in severe peritonitis
South African Medical Journal
49 (1975) S. 233-238
- 56) Hunt, J.L. Generalized peritonitis To irrigate or not to irrigate the abdominal cavity
Archiv of Surgery
117/2 (1982) S. 209-212
- 57) Inglis, J.K. Introduction to Laboratory Animal Science and Technology
(1980) Oxford
- 58) Jennings, M.M.
Jennings, S.
Robson, M. Mechanisms of host defense and qualitative comparisons of bacterial populations in experimental peritonitis
Canadian Journal of Microbiology
26/2 (1980) S. 175-178
- 59) Keller, P.
Reding, R. Wert der Immunglobulinbestimmungen bei diffuser Peritonitis
Zentralblatt für Chirurgie
106/17 (1981) S. 1152-1159
- 60) Kern, E.
Klaue, P.
Arbogast, R. Programmierte Peritoneal-Lavage bei diffuser Peritonitis
Der Chirurg
54/5 (1983) S. 306-310
- 61) Kirby, B.D.
Busch, D.F.
Citron, D.M.
et al. Cefoxitin for treatment of infections due to anaerobic bacteria
Reviews of Infectious Diseases
1/1 (1979) S. 113-116
- 62) Kirschner, M. Die Behandlung der akuten eitrigen freien Bauchfellentzündung
Archiv für klinische Chirurgie
142 (1926) S. 253ff
- 63) Knight, B.I.
Skellern, G.G.
Browne, M.K.
et al. Peritoneal absorption of the antibacterial and antiendotoxin taurolin in peritonitis
British Journal of clinical Pharmacology
12/5 (1981) S. 695-699
- 64) Kummer, D.
Gaebel, G. Immunglobulintherapie postoperativer Infektionen bei Risikopatienten
Die Gelben Hefte
18/2 (1978) S. 83-85
- 65) Lally, K.P.
Nichols, R.L. Various intraperitoneal irrigation solutions in treating experimental fecal peritonitis
Southern Medical Journal
74/7 (1981) S. 789-791

- 66) Lawin, P. Hämodynamische Einflüsse des PEEP unter besonderer Berücksichtigung des O_2 -Transportes
S. 93-97 in
Eckert, P. (Hg)
Volumenregulation und Flüssigkeits-
lung Bd.2
(1976) Stuttgart, New York
- 67) Lemmel, E.M. Humorale Immunreaktion
Stockinger, B. Der Krankenhausarzt
52/1 (1979) S. 25-30
- 68) Lill, S.R. Permeability of the diaphragm and fluid
Parsons, R.H. resorption from the peritoneal cavity
Buhac, I. in the rat
Gastroenterology
76/5 (1979) S. 997-1001
- 69) Linder, M.M. Ein Peritonitis-Index bei der von den
Götz, J. Gallenwegen ausgehenden Bauchfellent-
Ott, W. zündung: Korrelation mit dem postope-
et al. rativen Verlauf
Langenbecks Archiv für Chirurgie
350 (1979) S. 103-112
- 70) Linder, M.M. Die antibakterielle Behandlung der
Ott, W. eitrigen Peritonitis: Prospektiver
Wesch, G. randomisierter Vergleich von Anti-
biotica mit dem neuen Chemotherapeu-
ticum und Antiendotoxin Taurolin
Chirurgisches Forum für experimentelle
und klinische Forschung
(1980) S. 67-71
- 71) Linder, M.M. Die Behandlung der eitrigen Bauchfell-
Ott, W. entzündung Untersuchungen des Kranken-
Wesch, G. gutes und Erfahrungen mit dem neuen
et al. Chemotherapeuticum und Antiendotoxin
Taurolin
Langenbecks Archiv für Chirurgie
353 (1981) S. 241-250
- 72) Maetani, S. Open peritoneal drainage as effective
Tobe, T. treatment of advanced peritonitis
Surgery
90/5 (1981) S. 804-809
- 73) Marschang, A. Erregerspektrum und Resistenzsituation
Diezel, P.B. im stationären Bereich und auf der
Intensivabteilung Ein Vergleich
Therapiewoche
31/12 (1981) S. 2063-2070

- 74) Mayer, E. Peritonitis - Ursachen, Komplikationen, Therapie und Verlauf
Dissertationsschrift (in Vorbereitung)
(1984) Mainz
- 75) Mc Closkey, R.V. Results of a clinical trial of cefoxitin
a new cephamycin antibiotic
Antimicrobial Agents and Chemotherapy
12/5 (1977) S. 636-641
- 76) Mc Kenna, J.P.T.
Currie, D.J.
Mac Donald, J.A.
et al. The use of continuous postoperative
peritoneal lavage in the management of
diffuse peritonitis
Surgery, Gynecology and Obstetrics
130/1 (1970) S. 254-258
- 77) Mittermayer, H.
Rotter, M. Obligate anaerobe Bakterien als Infek-
tionserreger
Österreichische Ärztezeitung
34/22 (1979) S. 1361-1366
- 78) Morell, A.
Skavril, F. Struktur und biologische Eigenschaften
von Immunglobulinen und Gammaglobulin-
präparaten
Schweizerische Medizinische Wochenschrift
110/3 (1980) S. 80-85
- 79) Neher, M.
Mangold, G.
Rückert, K.
et al. Septische Komplikationen der Pankreas-
chirurgie
Therapiewoche
27/47 (1977) S. 8467-8475
- 80) Palmer, M.A.
Bornside, G.
Nance, F.C. Sepsis-induced depression of phagocytosis
in experimental canine peritonitis
The American Surgeon
48 (1982) S. 520-524
- 81) Pichlmayr, R. (Hg) Postoperative Komplikationen Prophylaxe
und Therapie
(1976) Berlin, Heidelberg, New York
- 82) Pichlmayr, R.
Lehr, L.
Pahlow, J.
et al. Postoperativ kontinuierliche offene dor-
so-ventrale Bauchspülung bei schweren
Formen der Peritonitis
Der Chirurg
54/5 (1983) S. 299-305
- 83) Probst, M.
Fabian, W. Zum Einsatz von Immunglobulinen als
Frühtherapie nach Rektumexstirpation
Münchener Medizinische Wochenschrift
121/38 (1979) S. 1227-1228
- 84) Quie, P.G. Humoral factors in host defense against
microbial invaders
Scandinavian Journal of Infectious
Diseases
Supplement 31 (1982) S. 34-40

- 85) Raine, P.A.
Courtis, G.R.
Fowler, R. The intraperitoneal use of cephalosporins
Journal of Surgical Research
25/3 (1978) S. 232-235
- 86) Rambo, W.M.
Del Bene, V.F.
Delamar, D.K. Cefoxitin therapy for surgical patients
Reviews of Infectious Diseases
1/1 (1979) S. 195-198
- 87) Remmler, W. Intraperitoneale Bluttransfusion
Klinische Wochenschrift
44/23 (1966) S. 1329-1335
- 88) Riddle, P.R.
Berenbaum, M.C. Postoperative depression of the lympho-
cyte response to phytohaemagglutinin
The Lancet
8 (1967) S. 746-748
- 89) Riesen, W. Struktur und bakteriologische Eigen-
schaften von Immunglobulinen und Gamma-
globulinpräparaten
Schweizerische Medizinische Wochenschrift
110/3 (1980) S. 74-79
- 90) Rietschel, E.T.
Schade, U.
Jensen, M.
et al. Bacterial endotoxins: chemical structure,
biological activity and role in septic-
aemia
Scandinavian Journal of Infectious
Diseases
Supplement 31 (1982) S. 8-21
- 91) Ring, J.
Duswald, K.H. Probleme der i.v. Gammaglobulintherapie
Klinische Wochenschrift
58 (1980) S. 797-809
- 92) Robson, M.C.
Funderburk, M.
Heggors, I.
et al. Bacterial quantification of peritoneal
exudates
Surgery, Gynecology and Obstetrics
130/1 (1970) S. 267-271
- 93) Ronneberger, H.
Vollerthun, R.
Zwisler, O. Intrazelluläre Verteilung von intravenös
verabreichbarem homologen Immunglobulin
in der Leber
Die Gelben Hefte
18/4 (1978) S. 156-158
- 94) Scheiermann, N.
Kuwert, E.K. Untersuchung menschlicher Gammaglobulin-
präparate
Medizinische Klinik
74/21 (1979) S. 820-829
- 95) Schuhmacher, K. Immunologische Aspekte bei der Behand-
lung von septischen Krankheitszuständen
Intensivmedizin
16/3 (1979) S. 135-140

- 96) Schuster, H.P.
Neher, M.
Schönborn, H.
et al. Akutes Nieren- und Lungenversagen bei
diffuser Peritonitis und hämorrhagisch-
nekrotisierender Pankreatitis
Deutsche Medizinische Wochenschrift
105/3 (1980) S. 82-87
- 97) Schwaiger, M. Postoperative Peritonitis
Langenbecks Archiv für Chirurgie
347 (1978) S. 411-414
- 98) Seifert, J. Therapie mit Gammaglobulinen
Duswald, K.H. Fortschritte der Medizin
Ring, J. 98/14 (1980) S. 533-538
- 99) Sindelar, W.F. Intraperitoneal irrigation with
Mason, G.R. povidone-iodine solution for the
prevention of intraabdominal absces-
ses in bacterially contaminated ab-
domen
Surgery, Gynecology and Obstetrics
148/1 (1979) S. 409-411
- 100) Skvaril, F. Ig subclasses in human gammaglobulin
Roth-Wicky, B. preparations for intravenous use and
Barandun, S. their reactivity with staphylococcus
protein A
Vox Sanguinis
38 (1980) S. 147-155
- 101) Skinner, F.A. (Hg) The normal microbial flora of man
Carr, J.G. (1974) London, New York
- 102) Staub, N.C. Pulmonary edema
Physiological Review
54 (1974) S. 678ff
- 103) Steinberg, D. On leaving the peritoneal cavity open
in acute generalized suppurative peri-
tonitis
The American Journal of Surgery
137/2 (1979) S. 216-220
- 104) Stephen, M. Continuing peritoneal lavage in high-
Loewenthal, J. risk peritonitis
Surgery
25/6 (1979) S. 603-606
- 105) Stewart, D.I. Antibiotic lavage in peritonitis
The British Journal of Surgery
66/2 (1979) S. 143
- 106) Stille, W. (Hg) Kombinationen von Betalaktam-Anti-
Elsser, R. biotika
(1981) München

- 107) Stone, H.H.
Fabian, T.C. Clinical comparison of antibiotic combinations in the treatment of peritonitis and related mixed aerobic-anaerobic surgical sepsis
World Journal of Surgery
4/4 (1980) S. 415-421
- 108) Stremmel, W. Drainagebehandlung ohne Antibiotika
Langenbecks Archiv für Chirurgie
347 (1978) S. 415-418
- 109) Stremmel, W. Lokale Infektbehandlung in der Abdominalchirurgie II
Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie
12 (1979) S. 38-41
- 110) Torres, I.J.
Litterest, C.L.
Guarino, A.M. Transport of model compounds across the peritoneal membrane in the rat
Pharmacology
17/6 (1978) S. 330-340
- 111) Vincent, J.L.
Weil, M.H.
Puri, V.
et al. Circulatory shock associated with purulent peritonitis
The American Journal of Surgery
142/2 (1981) S. 262-270
- 112) Vollerthun, R.
Sedlacek, H.H.
Ronneberger, H. Gewebeverteilung von nativem und enzymbehandeltem Human-Immunglobulin
Deutsche Medizinische Wochenschrift
102/18 (1977) S. 684-686
- 113) Wadsworth, C. Comment on undegraded human 7S immunoglobulin for intravenous use
Vox Sanguinis
31 (1976) S. 394-396
- 114) Wichert, P.V.
Wieggers, U.
Stephan, W.
et al. Altered metabolism of phospholipids in the lung of rats with peritonitis
Research in Experimental Medicine
172 (1978) S. 223-229
- 115) Wicki, O.
Pfirrmann, R.W. Taurolin bei Peritonitis
Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopädie
12 (1979) S. 42-48
- 116) Wüst, J. Die bakteriologische Diagnose anaerober Infektionen
Schweizerische Medizinische Wochenschrift
110/43 (1980) S. 1560-1562
- 117) Yates, A.
Schumer, W.
Holtzman, S.
et al. Endotoxin role in peritonitis septic shock in rats
Advances in Shock Research
4 (1980) S. 63-71

- 118) Zühlke, V. Chirurgische Behandlungswege der Peritonitis
Therapiewoche
27/47 (1977) S. 8476-8487
- 119) Zwisler, O. Ampicillinresistente Mutanten von Staph.
Joachim, J. aureus durch Gammaglobulin reduziert
Diagnostik und Intensivtherapie
2 (1978) S. 11-14

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

Name: RUDY Thomas

Wohnsitz: In der Unteren Rombach 9
6900 Heidelberg

Geburtsdatum: 14.02.1959

Geburtsort: 6740 Landau

Konfession: evangelisch

Familienstand: verheiratet seit dem 02.01.1985 mit
Gefion Rudy, geb. Leidner

Eltern: Rudy Karl Bundesbahnhauptsekretär
Rudy Lieselotte, geb. Burckhardt

Schulbesuche: Grundschule 01.04.1965 - 16.07.1969
Gymnasium Staatliches Otto-Hahn-Gymnasium
in Landau
Aug. 1969 - 16.06.1978
Abitur Juni 1978

Studium: Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz
Studienfach Humanmedizin
15.10.1978 - 15.05.1985
Praktisches Studienjahr am akademischen
Lehrkrankenhaus Mutterhaus der Barromäerinnen
in Trier
Ärztliche Prüfung 15.05.1985

Approbation: Mainz, den 14.06.1985

Berufsweg: Institut für Immunologie
(Abteilung Transplantationsimmunologie)
der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
seit 01.09.1985

